Einführung in die experimentelle Therapie

Von

Dr. Martin Jacoby

fr. a. o Professor der Pharmakologie a. d. Universität Heidelberg, z. Zt. Leiter des biochemischen Laboratoriums am Krankenhaus Moabit, Berlin.

Mit 9 Kurven und zahlreichen Tabellen.

Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1910.

Store
Health
Sciences
XX

JAC

STORE

The University Library
Leeds

Medical and Dental
Library

SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF LEEDS
E198

Einführung in die experimentelle Therapie

SCHOOL OF MEDICINE.
UNIVERSITY OF LEEDS.

Einführung in die experimentelle Therapie

Von

Dr. Martin Jacoby

fr. a. o. Professor der Pharmakologie a. d. Universität Heidelberg, z. Zt. Leiter des biochemischen Laboratoriums am Krankenhaus Moabit, Berlin.

Mit 9 Kurven und zahlreichen Tabellen.

Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1910.

Copyright 1910 by Julius Springer in Berlin.

UNIVERSITY OF LEEDS
MEDICAL LIBRARY.

605748

Vorwort.

In einer Periode, in der die experimentelle Therapie immer innigeren Zusammenhang mit dem praktischen Handeln des Arztes gewinnt, dürfte wohl eine kurze Einführung in das Gebiet Studierenden und Ärzten erwünscht sein. Als eine Ergänzung der Lehrbücher der Pharmakologie, der experimentellen Pathologie, der Immunitätsforschung inkl. der „Serologie" will dieses Buch aufgefaßt werden. Übergriffe auf das Gebiet der klinischen Therapie, die sich immer auf Erfahrungen am Krankenbett gründen muß, wurden streng vermieden. Ich habe Wert darauf gelegt, in der Darstellung stets vom therapeutischen Experiment auszugehen. Bei der Auswahl des Stoffes war in erster Linie der didaktische Zweck maßgebend, auch suchte ich der Vielseitigkeit der therapeutischen Probleme gerecht zu werden.

Es scheint mir jetzt die Zeit gekommen zu sein, in der die experimentelle Therapie beginnen muß, mehr als antiparasitäre Therapie und ein Anhängsel der Serologie zu sein. Deswegen wurde auch, wie ein Blick in das Inhaltsverzeichnis lehrt, die Substitutionstherapie, die Therapie der Blutkrankheiten, des Diabetes, des Fiebers usw. berücksichtigt.

Da ich hoffe, daß dieses Buch auch für das häusliche Studium neben Universitätsvorlesungen Dienste leisten wird, so möchte ich mit einigen Worten auf den Unterricht in der experimentellen Therapie zu sprechen kommen. Es ist meines Erachtens lediglich eine Frage der Zweckmäßigkeit und der historischen Entwicklung, ob die experimentelle Therapie als eigene Disziplin in Spezialinstituten gelehrt oder ob sie von Pharmakologen und Immunitätsforschern vorgetragen wird. Ich

denke, die Leser zu überzeugen, daß man experimentelle Therapie an der Hand einfacher und lehrreicher Versuche ohne Schwierigkeit lehren und lernen kann. In Zukunft wird man möglichst überall Studenten und Ärzten die Gelegenheit bieten müssen, in Laboratoriumskursen die experimentelle Therapie praktisch kennen zu lernen. Bei der überragenden Bedeutung der Therapie wird man auch die experimentelle Methode heranziehen müssen, wenn man den Unterricht in der Heilkunst nach jeder Richtung fördern will.

Berlin, im Oktober 1910.

Dr. Martin Jacoby.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung 1
Chemisch-antagonistische und funktionell-antagonistische Therapie 4
Substitutionstherapie 18
Antiparasitäre Therapie 39
Immunotherapie 40
Serumtherapie 51
Chemotherapie 70
Die Chemotherapie bei Spirochätenerkrankungen, insbesondere bei der Lues 98
Allgemeine Betrachtungen über die Aufgaben der Chemotherapie 104
Therapie der Neoplasmen 109
Therapie der Entzündung 123
Therapie der Blutkrankheiten 129
Therapie des Diabetes 134
Therapie der Gicht 147
Therapie des Fiebers 150
Therapie der Kreislaufstörungen 157
Therapie der Störungen der Magendarmfunktionen 164
Therapeutische Bekämpfung von Ermüdungserscheinungen 171
Schlußbetrachtung 173
Sachregister 175
Autorenregister 179

Digitized by the Internet Archive
in 2015

https://archive.org/details/b21513582

Einleitung.

Die Aufgabe der experimentellen Therapie besteht darin, an Versuchstieren die Heilung von Krankheiten zu studieren. Diese Arbeit ist notwendig, weil naturgemäß dem Experiment am kranken Menschen sehr enge Grenzen gezogen werden müssen. Der Nutzen der experimentellen Therapie erschöpft sich aber nicht in der Leistung, Heilmethoden für die praktische Medizin auszuprobieren. Das therapeutische Experiment kann an Tieren mit scharf umschriebenen Krankheitsbildern angestellt werden, man kann einzelne Symptomenkomplexe gesondert der Wirkung der Arzneimittel aussetzen, man kann pharmakologisch und anatomisch bei den therapeutisch beeinflußten Organismen den Effekt der Behandlung analysieren. Infolgedessen erweitert jeder Fortschritt der experimentellen Therapie auch die Lehren der allgemeinen Pathologie.

Gewiß hat der Arzt einen großen Teil seines Arzneischatzes der Empirie zu verdanken. Aber die Geschichte der Medizin lehrt, daß der Fortschritt auf dem Wege der Empirie ein sehr langsamer und zufälliger ist, daß zahlreiche Irrwege dabei nicht zu umgehen sind. Und es wäre eine überflüssige und durch nichts gerechtfertigte Resignation, wenn wir noch heute unsere Hoffnung ausschließlich auf glückliche Zufälle setzen wollten. Denn die planmäßige Ausnutzung der vervollkommneten Laboratoriumstechnik und die Unterstützung durch die chemische Forschung ermöglicht einen systematischen Ausbau der Therapie.

Warum hat man nun früher kaum in bescheidenstem Maße experimentelle Therapie getrieben? Das lag vor allem daran, daß die kranken Versuchstiere fehlten. Dieser Mangel beruhte einmal darauf, daß die Erzeugung oder Übertragung der Krankheiten auf Versuchstiere erst durch Entdeckungen

möglich wurde. Nicht zum mindesten mußte aber auch erst durch besondere Betonung der Wichtigkeit der Sache das Interesse auf das kranke Versuchstier gelenkt werden. Geschichtlich ist das leicht zu verstehen. Jahrzehnte bezog und bezieht heute zum Teil noch die praktische Medizin die wissenschaftliche Erkenntnis der Heilmittel ausschließlich aus der experimentellen Pharmakologie. Diese an Ergebnissen reiche Wissenschaft, deren Ideal es stets war, in engstem Zusammenhange mit der Giftlehre, der Toxikologie, zu stehen, mußte die Wirkung der Arzneimittel am gesunden Tier studieren. Wenn der Pharmakologe möglichst einfache Versuchsbedingungen sich schaffen wollte, so wäre es für ihn natürlich verkehrt gewesen, durch Krankheitszustände das Bild zu komplizieren. Nur muß man sich darüber klar sein, daß diese pharmakologischen Studien zwar für den Therapeuten eine unentbehrliche Unterstützung bedeuten, aber niemals das therapeutische Experiment ersetzen können.

So ergibt sich denn für die experimentelle Therapie die Aufgabe, die Wirkung der Heilfaktoren auf Krankheitszustände zu untersuchen, die in ihren Einzelheiten genau bekannt sind und möglichst viel von dem umfassen, was in der Natur an pathologischen Ereignissen vorkommt.

Für diese Krankheitsbilder muß dann aus allen leidlich wirkenden Mitteln das sicherste und zugleich das unschädlichste herausgesucht werden. Um die Phänomene wirklich zu beherrschen, werden die Forscher dabei immer ihr Augenmerk darauf richten, den kausalen Zusammenhang der Therapie zu ergründen. Hat der Experimentator ein Mittel schließlich im Laboratorium gründlich erforscht, so wird er wagen können, mit aller Reserve vorherzusagen, was man davon am Krankenbett erhoffen kann. Dieser Übergang vom Tierversuch zum Krankenbett wird sicherlich immer ein Sprung bleiben. Das ist unvermeidlich. Aber die große Aufgabe der experimentellen Therapie ist darin zu erkennen, diesen Sprung ins Dunkle möglichst gefahrlos zu gestalten.

Ebensowenig wie mit der experimentellen Pharmakologie ist aber die experimentelle Therapie mit der Immunitätslehre und der Serologie identisch. Freilich bezeichnet man neuerdings häufig diese Forschungsgebiete mit dem Namen der experimen-

tellen Therapie. Aber mit Unrecht. Denn es ist allerdings richtig, daß die Phänomene der Immunität und die Serumreaktionen bei manchen Abwehreinrichtungen des Organismus wirksam sind, auf die die Therapie ihr Augenmerk richtet. Aber die Aufgaben der Therapie sind umfassender und doch zugleich präziser. Zur experimentellen Therapie gehören Immunitätserscheinungen und Serumwirkungen nur insofern, als man sie vom Standpunkt der Therapie zu betrachten genötigt ist.

Anregung zu eigener experimenteller Betätigung wird der Leser in diesem Buche nur gelegentlich finden. Jedoch sollen ihm die Literaturnachweise den Weg zu den Quellen erschließen. Unsere Zeit, die auch auf dem Gebiete der naturwissenschaftlichen Forschung nicht selten den Großbetrieb notwendig macht, erschwert es dem einzelnen, mit kleinen Mitteln gewisse Aufgaben in Angriff zu nehmen. So erscheint auf dem Gebiete der Chemotherapie die Mitarbeit nur im Rahmen der Organisation großer Institute mit Aussicht auf Erfolg möglich. Das Studium der experimentellen Therapie kann jedoch den Arzt befähigen, zwischen experimentell begründeten und hinreichend vorbereiteten Heilmethoden und rein empirischen Verfahren zu unterscheiden. Natürlich wäre es durchaus verfehlt, eine praktisch bewährte Behandlung zu verwerfen, weil die experimentelle Prüfung keine Stütze für ihre Begründung beibringen kann. Vielmehr muß uns ein solcher Widerspruch zwischen Theorie und Praxis nur darauf hinweisen, daß unsere theoretischen Überlegungen möglicherweise auf falscher Bahn sich bewegten. So werden auch solche zunächst unbefriedigenden Ergebnisse anregend wirken.

Wenn der Arzt die Grundzüge der experimentellen Therapie sich angeeignet hat, so wird er sich selbst ein Urteil darüber bilden können, ob ein neues Mittel so gründlich und zuverlässig geprüft ist, daß es den Anspruch auf Verwendung am Krankenbett erheben darf.

Chemisch-antagonistische und funktionell-antagonistische Therapie.

Führt man einem Kaninchen 0,9 g Salzsäure pro Kilogramm Körpergewicht per os zu, so geht das Tier unter charakteristischen Symptomen nach einiger Zeit zugrunde. Injiziert man aber dem kollabierten Tiere Sodalösung, so tritt vollkommene Erholung ein. Im Gegensatz zum Kaninchen ist der Hund sehr unempfindlich gegen die Schädigung durch Säurezufuhr. Durch zahlreiche Arbeiten, die mit Untersuchungen von Salkowski und von Walther[1]), einem Schüler Schmiedebergs, beginnen, ist das Zustandekommen dieser Erscheinungen und der innere Zusammenhang der Phänomene beleuchtet worden.

Vor allem wollen wir nun genauer die Vergiftungserscheinungen bei der Säurevergiftung und das Verhalten der Tiere bei der therapeutischen Alkalizufuhr an Beispielen kennen lernen.

Einem Kaninchen von 1000 g Gewicht wird per os 0,9 g Salzsäure in Form von Normalsalzsäure so zugeführt, daß es einen Teil am Abend, eine zweite Dosis am nächsten Morgen, eine dritte am Vormittag erhält. Mit der dritten Dosis wird die Respiration beschleunigt, die einzelnen Atembewegungen werden tiefer und mühsamer, das Tier ist gelähmt und kann nicht mehr laufen. Die Atmung wird schwächer, ebenso der Herzschlag, und das Tier fällt kollabiert zur Seite. Injiziert man dem Tier in diesem Stadium subkutan eine 5proz. Lösung von Natriumkarbonat, so richtet sich das Tier schon nach wenigen Kubikzentimetern der Injektion auf und wird bei genügender Sodazufuhr wieder ganz gesund.

---

[1]) Die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 7 (1877).

Will man die Säurevergiftung ohne Schädigung des Magendarmkanals herbeiführen und demgemäß die Säure intravenös zuführen, so benutzt man nach dem Vorgange von Spiro[1]) dazu am zweckmäßigsten saure Phosphatlösungen. Da man bei der intravenösen Säurevergiftung schneller zum Ziele gelangt und den Verlauf der Vergiftung leichter kontrollieren kann, so kann man mit dieser Methode auch beim Hunde, der so viel resistenter gegen diese Schädigung ist, das Bild der Säurevergiftung erzielen und mit Alkalien therapeutisch beeinflussen.

Spiro injizierte Kaninchen intravenös eine 10proz. Lösung von saurem phosphorsauren Natron (NaH_2PO_4), indem er pro Minute je 2 ccm der Lösung in die Vene einfließen ließ. Zunächst trat eine vorübergehende Erhöhung des Blutdruckes ein. Doch sank er bald wieder. Auch die Pulse wurden zuerst etwas stärker, bald aber sehr erheblich schwächer. Am meisten änderte sich die Respiration. Die Frequenz der Atemzüge nahm zu, sie wurden dann tiefer, stärker, mühsamer. Die Exspiration war angestrengt und langgezogen. Sehr bald ließ die angestrengte Atmung nach, die Atemzüge wurden ganz oberflächlich und schwach. Endlich kam es zum Kollaps. Überließ man das Tier in diesem Stadium sich selbst, so trat ohne Krämpfe der Tod ein, indem die Atmung und zum Schluß das Herz versagt.

Injizierte man aber dem kollabierten Tiere eine 5proz. Sodalösung intravenös, so nimmt sofort die Herzarbeit, die Respirationstiefe und Respirationsfrequenz zu, der Kollaps schwindet und eine ruhige Atmung bei erstarkten Pulsen, gehobenem Blutdruck zeigt die Wiederherstellung des Tieres an. Vergiftung und Therapie wickelt sich bei dieser Methode innerhalb einer Stunde ab, so daß der Versuch für eine Demonstration sehr geeignet ist.

Ein anderes Versuchsbeispiel Spiros soll uns nun veranschaulichen, wieviel schwieriger es ist, den Hund mit Säure zu vergiften, und zugleich zeigen, daß auch hier durch Soda prompte Heilung erreicht wird.

Ein Hund von 6 kg, dessen normaler Blutdruck 140 mm Quecksilber entspricht, erhält im Verlaufe von 25 Minuten

[1]) Beitrag zur Lehre von der Säurevergiftung bei Hund und Kaninchen. Hofmeisters Beitr. Bd. 1 (1902).

50 ccm einer 10proz. Lösung des sauren phosphorsauren Natrons. Dabei wird die Atmung frequenter und kleiner, der Blutdruck sinkt bis auf 40 mm Hg. Mit dem Augenblicke, in dem nunmehr die intravenöse Injektion des sauren Salzes unterbrochen wird, steigt sofort der Druck und die Atmung nimmt in kurzer Zeit wieder den alten Typus an. Während einer Pause von 20 Minuten steigt der Blutdruck wieder bis zu 110 mm Hg. Eine zweite, innerhalb 5 Minuten beendete Injektion von 15 ccm des Salzes bringt den Blutdruck wieder bis auf 38 mm Hg herunter, während er sich in der folgenden Pause von neuem bis zur Höhe von 90 mm Hg erhebt. Auch eine dritte Injektion von 35 ccm Flüssigkeit, die Blutdruck und Respiration sofort hinuntertreibt, wird in der darauf folgenden Pause überwunden. Eine vierte Injektion, bei der der Blutdruck bis auf 15 mm Hg sinkt, die Atmung ganz abflacht, wird nicht mehr überwunden. In der Pause werden die Atemzüge immer schwächer und das Tier verfällt in tiefes Koma. Jetzt werden ganz langsam 12 ccm einer 5proz. Sodalösung injiziert. Sogleich hebt sich die Herzaktion, die Atmung wird wieder tiefer, bei weiterer Sodadarreichung steigt der Blutdruck innerhalb 10—15 Minuten bis zur Höhe von 100 mm Hg.

Aus diesen Schilderungen ersieht man ohne weiteres, daß der Hund in viel weiterem Umfange sich mit der Säurevergiftung abfinden kann als das Kaninchen. Diesem Unterschied im Verhalten der beiden Versuchstiere geht nun auch eine verschieden gestaltete Eliminierung der Säure parallel. Beim Kaninchen wird nämlich die Säure in Form des Natron- oder Kaliumsalzes ausgeschieden und dem Organismus auf diese Weise diese Substanzen entzogen. Beim Hunde dagegen paaren sich die Mineralsäuren zum Zwecke der Ausscheidung mit Ammoniak, das aus dem Eiweißstoffwechsel reichlich zur Verfügung steht. Bei der Säurevergiftung vermindert sich der Alkaligehalt des Blutes und der Organe, wobei es gleichgültig ist, ob man die Titrationsalkaleszenz im Auge hat, die Kohlensäure des Blutes als Maß der Alkaleszenz wählt oder die wahre Alkaleszenz mit Hilfe von Indikatoren bestimmt. Wenn nun die Sodazufuhr so prompt Hilfe bringt, so ist das einleuchtend. Wie sich aber die physiologische Giftneutralisierung gestaltet, was der eigentliche erste Grund der schnellen Heilung

ist, ist doch nicht geklärt. Diese Grenze unserer Kenntnis werden wir uns bei den meisten Heilungsvorgängen klar machen müssen. Denn oft ist der Effekt einer Therapie auf Grund allgemeiner Erwägungen ganz plausibel; eine wirkliche Übersicht über den Mechanismus der Therapie besitzen wir aber meistens nicht.

Die Heilung der Säurevergiftung durch Zufuhr von Alkalien ist also wahrscheinlich eine Entgiftung. Eine direkte Entgiftung, ein Ersatz eines schädlichen Stoffes durch einen unschädlichen und physiologisch notwendigen liegt bei der Sauerstoffbehandlung der Kohlenoxydvergiftung[1]) vor. Wenn wir eine Katze Kohlenoxyd einatmen lassen, bis ein großer Anteil ihres Hämoglobins mit CO gesättigt ist und bis das Tier zu kollabieren beginnt, so können wir sie durch Aderlaß und Transfusion normalen Katzenblutes retten. Da das noch im Blute zurückbleibende Kohlenoxyd um so schneller durch Sauerstoff verdrängt wird, je höher der Sauerstoffgehalt der Einatmungsluft ist, so können wir die Therapie noch vollkommener gestalten, wenn wir die Katze nach der Transfusion, die ja immer nur einen Teil des Blutes ersetzen kann, eine Zeitlang reinen Sauerstoff einatmen lassen. Auch bei dieser Therapie kann man erleben, daß das Versuchstier sich nicht vollständig und nicht sofort erholt, auch wenn das Blut chemisch wieder vollkommen restituiert ist. Wir dürfen eben nicht vergessen, daß die sauerstoffbedürftigen Organe vorübergehend schlecht versorgt worden sind und daß die Wiederzufuhr des Sauerstoffs noch nicht die inzwischen eingetretenen Organschädigungen wieder ausgleichen kann.

Besonders lehrreich sind Heilversuche, die gegenüber der Blausäurevergiftung mit Erfolg ausgeführt worden sind. Da es sich hier um eine so heftige Vergiftung mit einem besonders dramatischen Ablauf handelt, so wirkt die Therapie um so überzeugender. Unsere Kenntnisse über die Behandlung der Blausäurevergiftung sind von chemischen Beobachtungen ausgegangen. Lang[2]) fand nämlich im Harn von Tieren, die

[1]) Im Interesse der Darstellung gehen wir auf dieses Beispiel, das eigentlich erst in das folgende Kapitel gehört, hier schon ein.

[2]) Umwandlung des Azetonitrils im Tierkörper. — Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34 (1894) und Studien über Entgiftungstherapie. Dasselbe Archiv Bd. 36 (1895).

er in Hofmeisters Laboratorium mit Blausäure oder mit dem homologen Azetonitril vergiftete, Rhodanverbindungen, also ungiftige Schwefelverbindungen der Blausäure. Das brachte ihn auf die Vermutung, daß man eine Blausäurevergiftung vielleicht wirksam mit Schwefelverbindungen behandeln könnte. Wenn nur genug Schwefelkörper zur Verfügung stehen, so kann die Blausäure, bevor sie ihre deletären Organwirkungen ausübt, von ihnen abgefangen und wie durch einen Antikörper entgiftet werden. Denn ebenso wie das Toxin durch die Verbindung mit dem Antitoxin in einen ungiftigen Körper übergeführt wird, so würde die Blausäure in die ungiftige Rhodanvergiftung umgewandelt werden. Heymans und Masoin[1]) sowie Hunt[2]) haben diese Versuche in großem Umfange fortgesetzt. Dabei ergab sich, daß bei Nitrilen, deren Wirkung nicht allzu stürmisch ist, Natriumthiosulfat imstande ist, die Nitrilvergiftung nicht nur prophylaktisch zu verhindern, sondern auch die schon vergifteten Tiere noch zu heilen.

Die folgenden Tabellen aus der Arbeit von Hunt zeigen die Wirkung des $Na_2S_2O_3$ gegenüber der Blausäure und einigen Derivaten.

Die obere Tabelle auf S. 9 lehrt, daß Natriumthiosulfat, kurze Zeit vorher injiziert, gegen die 1,8fache tödliche Dosis der Blausäure schützt.

Der unteren Tabelle auf S. 9 ist zu entnehmen, daß Natriumthiosulfat die Mäuse gegen die doppelte, tödliche Dosis des Azetonitrils schützt.

Natriumthiosulfat in Dosen von 4 bis 5 mg pro Gramm Maus schützt, wie die obere Tabelle auf S. 10 zeigt, die Tiere gegen die 19fache tödliche Dosis des Formaldehydzyanhydrins. Spritzt man das Schwefelsalz nicht in so großem Überschuß, so ist die Wirkung eine nicht so intensive.

---

[1]) Étude physiologique sur les dinitriles normaux und L'hyposulfite de soude ne possède pas d'action curative vis-à-vis de l'intoxication par la cyanure de potassium. — Archives internation. de Pharmokodynamie et de Therapie, Bd. 3 (1896). — La toxicité diachronique de quelques composés cyanogénés. Ebenda Bd. 7 (1900). — Sur la rapidité de l'absorption intracellulaire des nitriles malonique et pyrotartrique après injection intraveneuse. Ebenda Bd. 8 (1901).

[2]) Zur Kenntnis der Toxikologie einer Nitrile und deren Antidote. — Archiv. internat. de Pharmakodynamie et de Therapie Bd. 12 (1904).

School of Medicine
University of Leeds

Blausäure und Natriumthiosulfat.

Tabelle (Hunt S. 464).

Tödliche Dosis der Blausäure: 0,005 mg pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in g	Blausäure in mg		Natriumthiosulfat in mg		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro g Tier	pro Tier	pro g Tier	
21. VIII.	12,65					
$10^h\ 32'$				60	4,7	—
$10^h\ 43'$		0,1054	0,0083			
25. VII.	18,75					
$1^h\ 29'$				80	4,2	—
$1^h\ 35'$		0,17	0,009			
20. VIII.	17,23					
$12^h\ 50'$				70	4	+ 10 Minuten
1^h		0,157	0,0091			
20. VIII.	18,3					
$11^h\ 43'$				70	3,8	+ nach einigen
$11^h\ 53'$		0,215	0,012			Minuten
26. VII.	19,9					
$1^h\ 17'$				80	4	+ 5 Minuten
$1^h\ 28'$		0,239	0,012			

Azetonitril (CH_3CN) und Natriumthiosulfat.

Tabelle (Hunt S. 464).

Tödliche Dosis des Azetonitrils: 0,7 mg pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in g	Azetonitril in mg		Natriumthiosulfat in mg		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro g Tier	pro Tier	pro g Tier	
13. IX.	20,54					
$11^h\ 2'$				61,6	3	—
$11^h\ 12'$		26,67	1,25			
12. IX.	21,78					
$12^h\ 29'$				65,3	3	+ während der
$12^h\ 39'$		32,67	1,5			Nacht
6. IX.	27,1					
$11^h\ 46'$				108,4	4	+ während der
$12^h\ 6'$		54,2	2			Nacht
21. IX.	16,28					
$3^h\ 49'$				48,8	3	—
$3^h\ 59'$		22,79	1,4			

Formaldehydzyanhydrin ($CH_2(OH)CN$) und Natriumthiosulfat.

Tabelle (Hunt S. 465).

Tödliche Dosis des Formaldehydzyanhydrins: 0,015 mg pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in g	Formaldehydzyanhydrin in mg		Natriumthiosulfat in mg		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro g Tier	pro Tier	pro g Tier	
5. IX.	15,05					
$12^h\,12'$				60,2	4	—
$12^h\,22'$		3,91	0,26			
7. IX.	18,7					
$11^h\,47'$				74,8	4	—
$11^h\,57'$		5,423	0,29			
7. IX.	21,25					
$7^h\,8'$				85,0	4	+ während der
$7^h\,10'$		6,8	0,32			Nacht
25. VII	19,58					
$1^h\,10'$				80	ca. 4	+ 5 Stunden
$1^h\,20'$		6,53	0,33			

Formaldehydzyanhydrin und Natriumthiosulfat.

Tabelle (Hunt S. 466).

Tödliche Dosis des Formaldehydzyanhydrins: 0,015 mg pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in g	Formaldehydzyanhydrin in mg		Natriumthiosulfat in mg		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro g Tier	pro Tier	pro g Tier	
7. IX.	21,03					
$11^h\,59'$		3,15	0,15			—
$12^h\,4'$				84,1	4	
8. IX.	15,15					
$12^h\,33'$		3,03	0,2			—
$12^h\,38'$				60,6	4	
7. IX.	13,65					
$7^h\,9'$		3,42	0,25			+ während der
$7^h\,14'$				54,6	4	Nacht
18. VIII.	16,5					
$12^h\,45'$		0,82	0,049			+ ca. 1 Stunde
$12^h\,50'$				4,7	0,28	
15. VIII.	19,86					
$12^h\,11'$		1,99	0,1			+ 1 Std. 45 Min.
$12^h\,16'$				7	0,35	

Endlich ersehen wir aus der unteren Tabelle auf S. 10, daß das Formaldehydzyanhydrin durch Natriumthiosulfat auch entgiftet werden kann, wenn die Schwefelverbindung erst kurze Zeit nach dem Nitril injiziert wird. Also auch in dieser wahrhaft therapeutischen Versuchsanordnung vermag das Natriumthiosulfat die 13fache tödliche Dosis des Nitrils zu entgiften.

Es wäre überflüssig, alle Versuche der Autoren hier wiederzugeben. Es geht schon aus den angeführten Beispielen die Tatsache klar hervor, daß der Effekt des Thiosulfats gegenüber den verschiedenen Nitrilen ein verschieden starker ist. Auch gibt es Nitrile und Verbindungen von Nitrilen, gegen die Natriumthiosulfat wirkungslos ist; z. B. wären da Benzonitril, Diäthylaminomilchsäurenitriljodmethylat und Diäthylaminoazetonitriljodmethylat als Substanzen zu nennen, die durch Thiosulfat nicht beeinflußt werden.

Die Wirkung des Thiosulfats kann kaum anders aufgefaßt werden, als daß der von dieser Verbindung so leicht abspaltbare Schwefel sich mit der Blausäure resp. den Nitrilen zu Rhodan und den analogen Schwefelverbindungen paart, was mit einer Entgiftung einhergeht. Es ist daher auch nicht wunderbar, daß man das Natriumthiosulfat auch durch andere Schwefelverbindungen mehr oder weniger gut ersetzen kann.

Natürlich ist nicht anzunehmen, daß die Überführung in die Rhodanverbindung die einzige Möglichkeit ist, dem tierischen Organismus im Kampfe mit der Blausäure zu helfen. In der Tat hat Hunt mit ganz anderen Stoffen als den Schwefelverbindungen, nämlich mit Äthylalkohol und mit Traubenzucker Effekte gegen die Nitrilvergiftung erzielt. Alkohol schützt Mäuse gegen die 4,3fache tödliche Dosis des Azetonitrils und gegen die 2,6fache tödliche Dosis des Formaldehydzyanhydrins. Die Wirkung des Traubenzuckers gegenüber dem Azetonitril veranschaulicht die Tabelle auf S. 12.

Der Traubenzucker schützt danach die Maus beinahe gegen die 4fache tödliche Dosis des Azetonitrils. Gegen Formaldehydzyanhydrin ist Traubenzucker ohne antagonistische Wirkung. Vielleicht liefert auch der Organismus selbst Antagonisten gegen Nitrile. Wenigstens fand N. Hunt[1]), daß die Fütterung von

[1]) The Influence of Thyroid Feeding upon Poisoning by Acetonitrile. The Journal of biological Chemistry Bd. 1 (1905).

Schilddrüsensubstanz der Schafe gegen die Azetonitrilvergiftung der Mäuse wirksam ist. Die Schutzwirkung beginnt bereits bald nach der Fütterung und dauert einige Wochen. Ob die auch sonst wirksame Schilddrüsensubstanz mit der hier in Frage kommenden identisch ist, ist völlig unentschieden, was nicht wunderbar ist, da man ja über die Natur des Prinzips der Schilddrüse noch nichts Sicheres weiß.

Azetonitril und Traubenzucker.

Tabelle (Hunt S. 493).

Tödliche Dosis des Azetonitrils: 0,7 mg pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in g	Azetonitril in mg		Traubenzucker in mg		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro g Tier	pro Tier	pro g Tier	
14. X.	14,3					
6^h 51′		27,2	1,9			—
7^h 1′				143	10	
24. X.	12,85					
6^h 53′		29,6	2,3			—
7^h 2′				128,5	10	
25. X.	29,32					
11^h 47′		54,1	2,8			+ 30—40 Std.
12^h 4′				193	10	
27. X.	14,9					
12^h 30′		41,7	2,8			—
12^h 35′				149	10	
27. X.	14,6					
7^h 5′		43,8	3			+ 24—34 Std.
7^h 13′				146	10	

Das chemische Gegengift braucht aber nicht, wie es bei der Umwandlung der Nitrile in die Rhodanverbindungen der Fall ist, auf das Gift selbst einzuwirken. Wir wollen jetzt ein Beispiel kennen lernen, bei dem der Zusammenhang ein anderer ist. Beim Frosch gelingt es sicher und regelmäßig, das durch Oxalsäure gelähmte Herz durch Injektion von Kalziumchlorid oder Strontiumchlorid wieder zur Norm zurückzubringen (Januschke[1]). Ebenso wirkt die Kalkzufuhr auf die Oxalsäurelähmung des ganzen

[1]) Über die Aufhebung der Oxalsäurevergiftung am Frosch und das Wesen der Oxalsäurewirkung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61 (1909).

Tieres. Andere Mittel sind unwirksam. Auch kräftige Durchspülung des Herzens ist ohne jeden Wert. Die Kalksalze heilen die Oxalsäurelähmung nicht durch Bindung der Säure, sondern dadurch, daß der für das Gewebe notwendige Kalk, den die Oxalsäure mit Beschlag belegt hat, ersetzt wird. Die Gegenwirkung des Kalkes beruht nicht auf Entfernung der Oxalsäure aus der vergifteten Stelle, sondern auf dem Wiederersatz des verlorenen Zellbestandteiles. Ein entsprechender Antagonismus besteht zwischen den Bariumsalzen als Gift für das Froschherz und der Heilwirkung von Natriumsulfat. Die Lähmung des Froschherzens durch Bariumchlorid wird durch Natriumsulfat prompt aufgehoben. Auch hier kann man nicht eine Verdrängung des Bariums durch Natrium, sondern mehr einen Ersatz des mit Beschlag belegten Natriums durch das neu zugeführte Natrium annehmen.

Im lebenden Organismus ist eine solche Fülle von Antagonismen denkbar, daß man gar nicht vorsichtig genug bei der Deutung des Einzelfalles sein kann. Das lehrt z. B. der Antagonismus des Physostigmins gegen das Kurarin. Bekanntlich lähmt das Kurare oder die aus ihm isolierbare quaternäre Base, das Kurarin, die Nervenendigungen. Injiziert man also etwa einem Frosch kleine Mengen Kurarin, so werden sehr bald seine Extremitäten völlig bewegungslos, weil — wie die nähere Analyse zeigt — keine Impulse von Zentralnervensystem und den Nervenstämmen aus zu den Muskeln gelangen. Kurarisiert man einen Hund so weit, daß bei noch ungestörter Atmung die Körpermuskulatur gelähmt wird, so kann man die Muskeln wieder zu normaler Funktion durch intravenöse Zufuhr des Alkaloides Physostigmin bringen. Untersucht man den Angriffspunkt des Physostigmins, so stellt sich heraus, daß auch diese Substanz an den peripheren Nervenendigungen angreift. (Rothberger, R. Magnus[1]).)

Man muß sich aber die Nervenendigung nicht als einen einfachen Apparat oder gar als eine einheitliche, chemische Gruppierung vorstellen, um die die beiden Substanzen wetteifern. Vielmehr ist es möglich, daß an völlig getrennten

[1]) Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen? — Pflügers Archiv Bd. 123 (1908).

Punkten der Nervenendigung die Mittel wirksam sind und das Physostigmin noch Erregungen auslösen kann, wenn die Kurarewirkung ausgebildet ist. So kann wiederum die erregende Physostigminwirkung durch Zufuhr von Kurare beseitigt werden.

Zwei Versuche aus der Arbeit von Magnus mögen uns den Antagonismus zwischen Kurare und Physostigmin demonstrieren:

1. Kaninchen wird mit Urethan narkotisiert, sodann künstliche Atmung eingeleitet, damit das Tier nicht infolge der Atmungslähmung durch Kurare stirbt. 11 Uhr 30 Min. wird intravenös 0,01 g Physostigmin. salicyl. injiziert, worauf sofort heftigste fibrilläre Zuckungen der Körpermuskulatur des ganzen Tieres auftreten. 11 Uhr 32 Min. wird 1 ccm eines sehr wirksamen Kurarepräparates intravenös injiziert; sehr bald hören die Zuckungen auf und es erfolgt schlaffe Lähmung des ganzen Tieres.

2. Kaninchen wird mit Urethan narkotisiert, künstliche Atmung wird eingeleitet mit Äthereinblasung. Der rechte Ischiadicus wird durchschnitten und auf geeignete Elektroden gelegt. 5 Uhr 18 Min. wird der Nerv faradisch gereizt. Bei einer Reizstärke von 15 Kronecker-Einheiten treten die ersten Zuckungen in der rechten Pfote auf. 5 Uhr 20 Min. werden 2,5 ccm des Kurarepräparates intravenös eingespritzt. 5 Uhr 23 Min. sind 1000 Kronecker-Einheiten unwirksam. Die Kurarisierung ist vollständig. 5 Uhr 26 Min. Derselbe Zustand. 5 Uhr 27 Min. 0,01 g Physostigmin. salicyl. intravenös. 5 Uhr 30 Min. 275 Kronecker-Einheiten wieder wirksam. 5 Uhr 32 Min. 40 Kronecker-Einheiten wirksam. 5 Uhr 34 Min. Noch 0,01 g Physostigmin. salicyl. injiziert. 5 Uhr 36 Min. Reizschwelle 15 Kronecker-Einheiten. Es ist also die normale Reizschwelle wieder erreicht. Die Physostigminwirkung ist durch Zuckungen der Körpermuskulatur, Darmperistaltik und Speichelfluß erkennbar.

Auch der Antagonismus zwischen den Alkaloiden Atropin und Muskarin kann zu Heilversuchen benutzt werden. Es handelt sich hier um einen besonders schönen Fall von funktionellem Antagonismus. Injiziert man einer Katze subkutan einige Milligramm Muskarin, des bekannten Alkaloides, das Schmiedeberg aus dem Fliegenschwamm isoliert hat, so beobachtet man sehr bald Speichelfluß, Würgen, Erbrechen und

Stuhlentleerung. Die Pupillen werden sehr eng, der Puls wird ganz verlangsamt, die Atmung sehr schlecht. Das Tier fällt zur Seite und stirbt unter Atemstillstand. Wenn man aber kurz vor dem sicher zu erwartenden Tode kleinste Dosen Atropin injiziert, so kann man das Tier retten.

Einen wesentlichen Anteil an dieser Heilwirkung hat ohne Zweifel die Wirkung des Atropins auf das Herz. Denn Versuche am isolierten Herzen zeigen, daß das Atropin das durch Muskarin still gestellte Herz wieder zum Schlagen veranlaßt. Und die genaue pharmakologische Analyse hat den sicheren Beweis erbracht, daß das Atropin die Endigungen des Vagus im Herzen lähmt, die durch Muskarin gereizt werden. Da nun bekanntlich die Reizung der Vagusendigungen Herzstillstand verursacht, so kann das Atropin durch Entgegenwirken gegen diese Reizung das Herz zum Schlagen veranlassen.

Wir werden nun einem therapeutischen Versuch nähertreten, der einen funktionellen Antagonismus zweier Ionenwirkungen erläutert. Meltzer und Auer[1]) haben die antagonistische Wirkung des Kalziums gegen die Magnesiumwirkung genau studiert. Wie ausgezeichnet demonstrabel diese Heilwirkung ist, wollen wir an einem Meltzerschen Versuchsbeispiel kennen lernen. Man spritzt einem Kaninchen subkutan für jedes Kilogramm Gewicht etwa 7 ccm einer 25proz. Lösung von Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) ein und wartet ab, bis das Tier tief anästhesiert und gelähmt ist. Spritzt man jetzt durch die Ohrvene langsam 6 bis 8 ccm einer 3proz. Lösung von Kalziumchlorid ($CaCl_2$) ein, so tritt in kurzer Zeit eine Änderung im Verhalten des Tieres ein. Die Atmung wird vertieft und beschleunigt, der Lidreflex kommt wieder zum Vorschein, das Tier macht den Versuch, sich umzudrehen, oft noch bevor die Einspritzung zu Ende geführt ist. Bald sitzt das Tier in seiner natürlichen Position wieder da und hüpft weg, wenn man den Schwanz kneift. Diese rapide Erholung gelingt sogar noch, wenn keine Atmung mehr vorhanden ist, wenn das Herz nur noch gut arbeitet. Wenn man den Vorgang bei künstlicher Atmung mit graphischen Aufzeichnungen genauer verfolgt, so

[1]) Meltzer, Einiges zur Physiologie und Pharmakologie des Magnesiums und Kalziums. — Deutsche mediz. Wochenschr. 1909, Nr. 45.

bemerkt man, daß unmittelbar nach Beginn der intravenösen Einspritzung von $CaCl_2$ die spontane Atmung einsetzt. Bald darauf wird auch der Herzvagus, der durch Magnesium gelähmt war, wieder wirksam. Der Lidreflex tritt wieder auf, das Tier macht Fluchtbewegungen und die peripherische Erregbarkeit der motorischen Nerven kehrt zur Norm zurück. Derartige Versuche gelingen auch bei Affen. Man kann das Experiment mit verschiedenen Magnesiumsalzen und mit mehreren Kalziumsalzen anstellen. Es wurden von Meltzer benutzt: Magnesiumchlorid, Magnesiumsulfat, Magnesiumnitrat und Magnesiumazetat, von Kalziumsalzen das Chlorid, Azetat und Nitrat.

Die Kalziumsalze entfalten ihren Antagonismus gegenüber der subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Zufuhr des Magnesiums, sie sind aber nicht wie bei der Oxalsäurevergiftung durch Strontiumsalze ersetzbar. Die Tatsache, daß bei zwei so nahestehenden physiologischen Vorgängen das Strontium in einem Falle das Kalzium ersetzen kann, in dem anderen nicht, zeigt wieder einmal deutlich und klar, wie unter Umständen das biologische Experiment uns Eigenschaften der Elemente enthüllt, die durch die chemische Methodik kaum faßbar sind.

Die Kalziumsalze sind imstande, vieles auszugleichen, was durch schädliche Eingriffe im Organismus verschuldet worden ist. Spritzt man einem Kaninchen 75 bis 100 ccm einer $^1/_6$ mol. Kochsalzlösung in die Blutbahn, so kommt es zu Glykosurie. Diese Glykosurie läßt sich ohne Schwierigkeit beseitigen, wenn man die intravenöse Injektion der Kochsalzlösung wiederholt, diesmal aber der Flüssigkeit kleine Mengen von Kalziumchlorid zusetzt. Ebenso wie Kochsalz wirkt Bromnatrium, Jodnatrium, Natronsalpeter, Lithiumchlorid, Chlorkalium und Strontiumchlorid. Je konzentrierter die Salzlösung ist, desto intensiver ist die Glykosurie. Auch hier muß man wie bei der Magnesiumvergiftung annehmen, daß funktionelle Störungen des Nervensystems, die durch das Natrium und die ihm gleich wirkenden Substanzen verursacht werden, durch die Zufuhr des Kalziums ausgeglichen werden. (Fischer[1]).)

[1]) Weitere Versuche über die Hervorrufung und Hemmung von Glykosurie bei Kaninchen durch Salze. Pflügers Arch. Bd. 106 (1909).

v. d. Velden[1]) hat experimentell-therapeutische Versuche angestellt über die blutstillende Eigenschaft von Kochsalzinjektionen. Wenn diese in der Therapie seit alter Zeit behauptete Wirkung wirklich besteht, so war anzunehmen, daß Kochsalz auf die Blutgerinnung von Einfluß ist. Zunächst stellt v. d. Velden fest, daß im Reagensglas das Kochsalz in den in Betracht kommenden Dosen ohne Wirkung ist. Dagegen fand er sehr bald, daß Injektionen beim lebenden Tier einen sicheren Einfluß auf die Blutgerinnung haben. Besonders deutlich waren die Resultate bei intravenöser Einspritzung von konzentrierten, hypertonischen Lösungen. Wir geben in der folgenden Tabelle ein der Veldenschen Arbeit entnommenes Versuchsbeispiel:

Tabelle.

Kaninchen 2100 g.

	Gerinnungszeit
11 Uhr 10 Min.	$2^1/_2$ Min.
11 „ 15 „	$2^1/_2$ „
11 „ 18 „	1 ccm 20proz. NaCl-Lösung intravenös
11 „ 19 „	$1^1/_2$ Min.
11 „ 25 „	$^1/_2$ „
11 „ 30 „	Gerinnt sofort
11 „ 35 „	
11 „ 40 „	$^1/_2$ Min.
11 „ 45 „	1 „
11 „ 55 „	2 „

Eine genauere Untersuchung der Blutzusammensetzung derartiger Tiere lehrt nun, daß das Blut, trotzdem es leichter als in der Norm gerinnt, dennoch wasserreicher als normales Blut ist. Es enthält mehr Thrombokinase als das Normalblut, also den bei der Gerinnung beteiligten Faktor, von dem wir annehmen, daß er durch Ausschwemmung aus den Geweben ins Blut gelangt. Der ganze Vorgang ist überhaupt wohl so aufzufassen, daß die Kochsalzinjektion einen ausgleichenden Wasserstrom aus den Organen in das strömende Blut bewirkt, bei welcher Reaktion auch die der Gerinnung förderliche Kinase in die Zirkulation gelangt.

[1]) Blutuntersuchungen nach Verabreichung von Halogensalzen. Ein Beitrag zur hämostyptischen Wirkung der Bromide und Chloride. Zeitschr. für experim. Path. u. Therapie Bd. 7 (1909).

Substitutionstherapie.

Wenn dem Organismus durch Krankheiten, abnorme Lebensweise oder andere Ursachen für sein Wohlbefinden wesentliche Bestandteile fehlen, so muß man versuchen, den Defekt therapeutisch zu decken. Das ist bis zu einem gewissen Grade bei einigen Substanzen, die zu einer ungestörten Funktion der Organe unentbehrlich sind, möglich.

Man kann Tiere mit einer kalkarmen Nahrung ernähren und erreichen, daß ihre Knochen schwere anatomische Veränderungen aufweisen.

Diese Veränderungen sind allerdings anscheinend nicht vollkommen mit der Rachitis des Menschen identisch, erinnern jedoch sehr an eine bei Tieren als Rachitis beschriebene Krankheit (Schmorl[1]).

Aron[2]) hat interessante Versuche an Hunden ausgeführt, bei denen kalkarmes Futter besonders deutlich die Knochen der Versuchstiere schädigt. Die Experimente wurden bei wachsenden, jungen Tieren ausgeführt, bei denen die größte Analogie zur Rachitis zu erwarten ist. Man kann bei jungen Tieren am ehesten auf Störungen infolge kalkarmer Ernährung rechnen, weil das wachsende Knochensystem reichlich Kalk zu seiner Entfaltung bedarf. Aron hat nun in sehr interessanten Ausführungen besonders auseinandergesetzt, inwiefern namentlich wachsende Tiere bei zu reichlicher Ernährung mit einem normal zusammengesetzten Futter zu wenig Kalk für die Ausbildung ihrer Knochen erhalten können. Mit der Zunahme der

---

[1]) Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. Ergebn. d. inneren Medizin und Kinderheilkunde Bd. 4 (1909).

[2]) Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 8, 9, 12 (1908).

Nahrung nimmt ziemlich weit auch das Wachstum der Tiere zu. Wenn nun auch die größere Futterration absolut mehr Kalk enthält als die kleinere Futtermenge, so genügt der Kalkgehalt doch nicht, um mit der Vermehrung der Gewebsmasse der Tiere gleichen Schritt zu halten. Derartige Hunde zeigen nun Veränderungen, die nach Aron fast ausschließlich das Knochensystem betreffen. Wir geben Arons Bericht über einen Hund hier wieder, bei dem die Nahrung besonders kalkarm war und bei dem sich besonders erhebliche Störungen entwickelten.

Der Hund und ein Kontrolltier war mit anderen Versuchshunden in einem großen Raume untergebracht, in dem er sich frei bewegen konnte. Als Futter erhielt er eine Mischung von Pferdefleisch, Mais und Rindertalg mit etwas Kochsalz. Im Durchschnitt kam auf 10 Teile Fleisch 5 Teile Mais und 1 Teil Fett. Der Kalkgehalt der Nahrung, im Mittel 1 $^0/_{00}$ CaO, war nicht auf das geringste erreichbare Maß reduziert, sondern nur so schwach, als es auch bei natürlichem Futter in Frage kommt. Der Versuchshund erhielt nur dieses Futter ohne Kalkbeigabe, ein Kontrollhund außerdem täglich 3 g Knochenmehl, also eine nicht unbedeutende Kalkzulage. Die Tabelle orientiert uns über das Gewicht des Versuchstieres und seines kalkreich gefütterten Kontrollhundes und über die Nahrungszufuhr.

Tabelle.

Dauer der Periode	Körpergewicht zu Ende der Periode		Nahrungsaufnahme während der Periode	
	kalkarm gefüttertes Tier	kalkreich gefüttertes Tier	kalkarm gefüttertes Tier	kalkreich gefüttertes Tier
Erster Tag	3600	3020	—	—
1.—10.	3700	3620	6015	6070
10.—20.	4550	4050	6175	5620
20.—30.	5280	4630	7215	5900
30.—40.	5800	5080	6415	5310
40.—50.	5380	5450	4400	5500
50.—60.	6570	6440	7670	6990
60.—70.	7000	6140	6350	4730
70.—80.	7420	6840	7840	6420
80.—90.	7850	7200	9180	8840
	Körpergewichtszunahme		Gesamt-Futteraufnahme	
	4250	4180	61260	55380

Bei dem Versuchshund betrug die Zufuhr von CaO in Gramm 61,3; bei dem Kontrollhund 122,9 g, wovon 55,4 g auf das eigentliche Futter, 67,5 g auf das Knochenmehl kamen.

Nach 5wöchentlicher Dauer des Versuchs fiel es auf, daß sich beim kalkarm genährten Hund die Vordergliedmaßen nach außen verkrümmten und sich kleine Anschwellungen an den Vorderfußwurzelgelenken bildeten, die druckempfindlich waren. An dem linken Vorderbein bestand zeitweise eine geringgradige Lahmheit. Auch hinten erschien der Gang unsicher, die Bewegungen schwerfälliger. Außer diesen Störungen zeigte der Hund nur vorübergehend Digestionsstörungen, vorübergehend wurde als nervöses Symptom Nystagmus beobachtet.

Die Veränderungen an den Knochen bildeten sich immer mehr heraus, so daß der Hund am Ende des Versuches folgendes Bild bot: Er vermeidet möglichst zu gehen, zu laufen, selbst das Stehen scheint ihn zu ermüden, er liegt viel und kommt nur, wenn er gelockt wird, zum Futternapf. In der Regel kriecht er derart vorwärts, daß die Unterfläche der Brust und des Bauches sich nicht von dem Boden erheben. Wird er zum Gehen angetrieben, so setzt er die Vorderbeine nacheinander vor und läßt dann mühsam die Hinterbeine folgen. Auf den Hintergliedmaßen kann er sich nur mit größter Mühe, und wenn die Vorderbeine eine Stütze finden, aufrichten.

Sämtliche Knochen erscheinen schwammiger, voluminöser als beim Kontrolltier. Der Schultergürtel ist etwas eingesunken, das Ellbogengelenk steht weit vom Thorax ab. Radius und Ulna sind stark gekrümmt. Vom Metakarpalgelenk ab ist der Fuß stark nach innen gebogen, so daß sich die Zehen sehr nahe stehen. Die unteren Epiphysen des Vorderbeins sind stark verdickt und schmerzhaft, sie ragen über den Metacarpus nach vorn hervor. Die Knorpelansätze der Rippen sind stark verdickt. Das Becken ist schmal. Der Sprunggelenkswinkel ist sehr klein, die Sprungbeinhöcker berühren fast den Boden.

Bei dem Kontrollhund war nicht die geringste Andeutung einer Knochenerkrankung vorhanden. Er war sehr beweglich und lebhaft und sprang leicht über hohe Hindernisse hinweg. Die Gliedmaßen waren fest und schlank. Verkrümmungen der Knochen und Gelenkschwellungen fehlten. Auch dieser Hund zeigte vorübergehend Verdauungsbeschwerden.

Versuchshund und Kontrollhund, die aus einem Wurfe stammten, wurden ungefähr gleichzeitig getötet. Beim Versuchshund fand sich viel Fett und wenig Muskulatur, die inneren Organe waren normal. Die Knochen erwiesen sich bei der Obduktion als mürbe, biegsam, ließen sich leicht zerbrechen und schneiden. Der Blutgehalt war vermehrt, das Periost rauh und verdickt. Die Rinde war dünner, die Spongiosa lockerer als beim Kontrolltier. Das Knochenmark der Röhrenknochen war rot. Die Intermediärknorpel waren etwas verbreitert. An einzelnen Knochen, besonders am Humerus, verliefen die Intermediärknorpel nicht in gerader oder geschwungener Linie, sondern wiesen eine Abknickung auf. Die Grenze nach der Diaphyse zu war unregelmäßig und zeigte verschiedene kleine zackenförmige Vorsprünge.

Die Rippen waren stark gewölbt und zeigten an den Verbindungsstellen mit den Knorpeln starke Anschwellungen. Die Scapula war plump, sehr kurz und breit und an der inneren Fläche ausgehöhlt, der obere Rand nach innen gebogen. Radius und Ulna waren stark gekrümmt und mit großen Auftreibungen am unteren Ende versehen. Das Becken war im Querdurchmesser verengt.

Der Kontrollhund war völlig normal, insbesondere das Knochensystem ohne pathologische Veränderungen.

Das Gewicht der einzelnen untersuchten Knochen war bei beiden Hunden, bezogen auf das Körpergewicht, gleich. Dagegen wiesen die Knochen des kalkarmen Hundes eine erheblich geringere Menge an Trockensubstanz auf. Sie betrug nur etwa $^3/_4$ der beim Kontrolltier gefundenen. Außerdem war diese an Menge geringere Trockensubstanz auch wesentlich ärmer an Mineralstoffen. Jedoch hatte die Zusammensetzung der Asche selbst nur eine geringfügige Verschiebung zu ungunsten des Kalkes erfahren, sie bleibt nur um wenige Prozent im Kalkgehalt hinter der des Normaltieres zurück. Die übrigen Organe zeigten chemisch keine bemerkenswerten Differenzen.

Dieser Versuch, der nicht vereinzelt dasteht, zeigt deutlich, daß der Kalkmangel die Ursache der Knochenveränderungen ist. Aron hat nun bei solchen Tieren aber auch den direkten Beweis führen können, daß die Kalktherapie die Knochenkrankheit heilen kann. So konnten bei einem Hund zweimal

die Knochenstörungen durch Zugabe von Kalk zum Futter gebessert oder sogar ganz beseitigt werden. Dieser Heilungsprozeß, der wohl in nachträglicher Verkalkung von neugebildetem Knochengewebe besteht, geht nun zumeist viel langsamer und schwieriger vor sich, als die normale rechtzeitige Verkalkung. Aron hat mehrfach beobachtet, daß, wenn man junge Hunde 14 Tage bis 3 Wochen kalkarm ernährte, nach abermals 8 bis 10 Tagen die ersten Krankheitserscheinungen auftraten (Schmerzhaftigkeit und Auftreibungen an den Epiphysen). Gibt man jetzt 4 Wochen lang selbst zwei- oder dreimal so viel Kalk wie man vorher weggelassen hatte, so sieht man doch den Heilungsprozeß nur ganz langsam vor sich gehen. Ganz im Gegensatz dazu verhütet eine frühzeitig der kalkarmen Nahrung zugefügte Kalkzulage, die gleichsam prophylaktisch gegeben wird, eine Entstehung der Krankheit. So haben auch die Tierzüchter gute Erfolge, die zur Verhütung von Knochenerkrankungen sehr bald der Nahrung der jungen Tiere Kalk zulegen.

Ähnlich wie der Kalk ist auch das Eisen ein unentbehrlicher Bestandteil des Körpers; wenn es daher aus pathologischen Gründen dem Organismus fehlt, so muß die Therapie den Defekt ersetzen, wenn eine Wiederherstellung erfolgen soll. Auf die Eisenfrage werden wir bei der experimentellen Therapie der Blutkrankheiten zurückkommen.

Andere Substitutionen, die therapeutisch in Frage kommen, betreffen den Ersatz ausgefallener Stoffwechselprodukte von Organen, wie z. B. der Sekrete der Schilddrüse, auf die wir nunmehr eingehen.

Klinische und experimentelle Erfahrungen haben gelehrt, daß der Ausfall der Schilddrüsenfunktion den Organismus schwer schädigt. Allmählich hat sich ergeben, daß man entwicklungsgeschichtlich, histologisch und vor allem auch physiologisch von der eigentlichen Schilddrüse die sogenannten Epithelkörperchen trennen muß.

Der Ausfall der Schilddrüse selbst verursacht bei den Versuchstieren die Erscheinungen, die aus der menschlichen Pathologie als Myxödem und Kretinismus bekannt sind. Zu derartigen Versuchen eignen sich vorzüglich junge Ziegen. Bei diesen Tieren entwickelt sich nach der Exstirpation der eigentlichen Schilddrüse ein Krankheitszustand, der durch

folgende Symptome charakterisiert ist: Zurückbleiben im Wachstum, kretinoide Schädelbildung, Plumpheit der Extremitäten, aufgetriebenes Abdomen, myxödematöse Schwellungen besonders am Halse und im Gesichte, struppiges Fell, große Trägheit der Bewegungen und große körperliche Schwäche, häufig auch schnarchendes Atmen, bedingt durch myxödematöse Schwellungen in den oberen Luftwegen. Bei manchen Tieren treten die Ausfallserscheinungen erst nach 3—6 Monaten auf, bei einigen bleiben sie aus.

Pick und Pineles[1]) haben an Ziegen, die infolge der Tyreoidektomie typisch kretinös geworden waren, systematische Heilversuche angestellt. Zunächst stellten sie fest, daß Extrakte aus Schweineschilddrüsen einen günstigen Einfluß ausüben. Die Schilddrüsen frisch geschlachteter Schweine wurden präpariert, klein gehackt und mit 1proz. Kochsalzlösung unter reichlichem Zusatz von Toluol, der Fäulnis verhindern sollte, bei Zimmertemperatur oder im Kühlraum durch Wochen und Monate extrahiert. Diese Extrakte wurden dann getrocknet.

Wir wollen nun die Heilwirkungen dieser Extrakte an Versuchsbeispielen von Pick und Pineles kennen lernen.

1. Ziegenbock, 7 Wochen alt, wird am 30. April thyreoidektomiert. Im Monat Juli zeigen sich die deutlichen Zeichen des Schilddrüsenausfalls (Zwergwuchs, große körperliche Schwäche, Trägheit der Bewegungen, plumpe Schädelform, aufgetriebenes Abdomen). Das Tier erhält vom 28. Juli bis 10. Oktober Schweineschilddrüsen in Form von Pastillen, deren jede 2 g lufttrockene Schilddrüsensubstanz enthält, im ganzen 106 g per os zugeführt.

Am 11. Oktober bietet das Tier mit Ausnahme des noch etwas plumpen Schädels einen ganz normalen Eindruck dar, ist lebhaft, springt herum, die Hoden sind gut entwickelt. Die Schilddrüsenbehandlung wird ausgesetzt. Am 10. November beobachtet man wieder Symptome einer Verschlimmerung. Am 4. Dezember ist das Tier sehr ruhig, zeigt die kretinoide Veränderung des Schädels; Hoden kleiner, hier und da hört man schnarrende Atemzüge. 26. Dezember ist das Tier äußerst matt,

[1]) Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 7 (1909).

liegt größtenteils ruhig da, zeigt ein stark aufgetriebenes Abdomen und myxödematöse Polster an den Augenbrauenbogen.

2. Ziegenbock, 8 Wochen alt, wird am 16. April thyreoidektomiert. Erst Anfang Oktober zeigen sich deutliche Erscheinungen des Kretinismus. Das Tier liegt ruhig da. Wird es auf die Beine gestellt, so knickt es sofort wieder ein; es kann sich nicht vorwärts bewegen. Das Wachstum ist stark zurückgeblieben, das Abdomen aufgetrieben, die Hoden verkümmert. Vom 11. Oktober bis 26. Dezember bekommt das Tier per os Schilddrüsenextrakt (im ganzen 312 g lufttrockene Schilddrüsensubstanz). Schon Anfang Dezember ist das Tier lebhaft, geht im Stall herum. Das Abdomen ist nur noch mäßig aufgetrieben.

3. Ziege, 7 Wochen alt, wird am 3. April thyreoidektomiert. Sie bietet erst im November die ausgeprägten Zeichen des Myxödems und Kretinismus dar. Vom 20. Januar bis 27. Februar Schilddrüsenbehandlung, täglich 2 Pillen zu 1 g lufttrockener Schilddrüsensubstanz. Deutliche Besserung aller Symptome im Laufe der nächsten 4—6 Wochen.

Aus diesen Versuchsergebnissen, die mit zahlreichen Erfahrungen früherer Arbeiten auf experimentellem und klinischem Gebiete durchaus übereinstimmen, lernen wir also einmal den deutlichen Erfolg der Schilddrüsenbehandlung kennen. Die durch die Exstirpation der Schilddrüsen bedingten Ausfallserscheinungen gehen ohne Zweifel zurück. Offenbar ersetzt also die auf dem Magendarmwege dem Körper zugeführte wirksame Substanz der Schilddrüse wichtige Funktionen des Organs. Wir ersehen aus den Versuchen weiterhin, daß der Erfolg nur so lange anhält, wie die Medikation fortgesetzt wird. Wird die Behandlung unterbrochen, so kehren die Erscheinungen des Kretinismus und des Myxödems wieder. Diese Beobachtung muß wohl so gedeutet werden, daß die Fütterungstherapie dem Körper immer nur das fertige Produkt der Schilddrüse, einen Ersatz ihres ins Blut strömenden Sekretes zuführt. Da vermutlich im normalen Leben dieses Sekret dauernd von dem Organ geliefert wird, so muß auch die Therapie ständig in Tätigkeit bleiben, wenn keine Schädigung eintreten soll. Dieses Resultat ist besonders lehrreich, weil es nicht die einzige, a priori zu erwartende Möglichkeit darstellt. Ebensogut wäre es denkbar

gewesen, daß nur während der direkt an die Exstirpation der Schilddrüse sich anschließenden Zeit die Therapie notwendig wäre. Dann hätte man damit rechnen müssen, daß es im Organismus Organe gibt, die nach dem Fortfall der Schilddrüse allmählich mit Erfolg die weggefallene Funktion übernehmen können.

Die Protokolle zeigen aber noch mehr. Man ersieht nämlich aus ihnen, daß die wirksame Substanz der Schilddrüse sehr widerstandsfähig sein muß. Denn man kann sie monatelang aufheben, kann sie trocknen und kann sie den Fermenten und den Reaktionseinflüssen des Magendarmkanals aussetzen, ohne sie völlig ihrer Wirkung zu berauben. Selbstverständlich ist diese Widerstandsfähigkeit schon bei den ersten Erfolgen dieser Therapie vor mehreren Jahrzehnten den Beobachtern aufgefallen. Und es hat auch nicht an Versuchen gefehlt, diese Tatsache für die physiologische Erkenntnis und die praktische Therapie auszunutzen. Man hat sich bemüht, die Heilsubstanz aus der Schilddrüse mit Hilfe der Methoden der Chemie zu isolieren. Einen besonderen Aufschwung erfuhren diese Forschungen, als Baumann im Jahre 1895 das Jod als Bestandteil der Schilddrüse entdeckt hatte. Baumann glaubte, in einem verhältnismäßig einfachen Spaltungsprodukt der Schilddrüse, dem jodhaltigen Jodothyrin, das wirksame Prinzip erkannt zu haben, weil diese Substanz bei Krankheiten des Menschen, die mit Schilddrüsenveränderungen einhergehen, sich als wirksam erwies. Diese Ansicht hat jedoch der experimentellen Kritik nicht standhalten können. Namentlich Versuche von Pick und Pineles zeigen, daß hier nur der experimentell-therapeutische Versuch Klarheit schaffen kann, da bei der klinischen Beobachtung zu verwickelte Verhältnisse vorliegen.

Pick und Pineles haben thyreoidektomierte Ziegen ganz so mit Jodothyrin behandelt, wie sie die Schilddrüsentherapie in den oben geschilderten Versuchen durchgeführt hatten, aber ohne jeden Erfolg. Auch das soll an Protokollen erläutert werden:

1. Ziege, 8 Wochen alt, wird am 15. April thyreoidektomiert. Im Juli zeigen sich Erscheinungen des Myxödems und des Kretinismus. Am 24. Juli ist das Tier sehr abgemagert, matt, erhält sich kaum auf den Beinen; myxödematöse Schwellung der Haut am Halse und im Gesicht. Vom 24. Juli bis 12. Oktober

Fütterung mit Jodothyrin (täglich 1 Tablette à 0,3 g, im ganzen 81 Tabletten). Am 12. Oktober zeigt das Tier noch immer Zwergwuchs, Gesichtsausdruck und Schädelbildung kretinös, große Mattigkeit, myxödematöse Schwellung besteht fort. Vom 12. Oktober bis 7. November wird die Behandlung ausgesetzt. Am 7. November bietet das Tier einen unveränderten Befund dar. Vom 7. November bis 30. November täglich je 2 Jodothyrintabletten (im ganzen 48 Stück). Am 30. November hört man schnarchendes Atmen, das Abdomen ist sehr aufgetrieben. Myxödem an den oberen Augenlidern. Vom 10. Dezember bis 20. Dezember je 3 Jodothyrintabletten täglich. Am 21. Dezember Exitus. Die Sektion ergibt sulziges Gewebe in der Haut des Halses, Gesichts, im Herzbeutel, im Mesenterium. Am Gesicht und Schädel deutliche kretinoide Knochenveränderungen.

2. Ziege, 6 Wochen alt, wird am 16. April thyreoidektomiert. Schon Ende Juni deutliches Myxödem, große Hinfälligkeit. Vom 26. Juni bis 26. September täglich je 2 Tabletten Jodothyrin (im ganzen 184 Tabletten). Am 25. September ist das Tier sehr schwach, im Wachstum sehr zurückgeblieben. Das Abdomen ist enorm aufgetrieben. Beim Atmen ist lautes Schnarchen hörbar. Am Halse und hinter den Augen bestehen myxödematöse Schwellungen. Am 7. November Exitus. Die Sektion ergibt reichlich sulziges Gewebe in der Pleura, im Perikard und Peritoneum. Schädel kretinoid verändert.

Wenn nun auch der wirksame Schilddrüsenanteil die tiefen Eingriffe nicht verträgt, die bei der Darstellung des Jodothyrins notwendig sind, so ist doch eine bescheidene Isolierung möglich. Pick und Pineles fanden nämlich auch bei ihrer Versuchsanordnung — in Übereinstimmung mit früher geäußerten Ansichten von Oswald und Magnus-Levy —, daß eine von Oswald aus Schilddrüsen dargestellte Eiweißfraktion gute Heilwirkungen entfaltet. In diese Fraktion geht auch das Jod, das ja an Eiweiß gebunden ist, und so ist es ziemlich wahrscheinlich, wenn auch keineswegs sicher bewiesen, daß das wirksame Prinzip der Schilddrüse in naher Beziehung zum Jod oder wenigstens zu dem jodophilen Bestandteile des Organs steht.

Das wirksame Eiweißpräparat, Oswalds Thyreoglobulin, wird aus dem Kochsalzextrakt der Schilddrüse so dargestellt, daß ein Volumen dieses Extrakts mit dem gleichen Volumen

School of Medicine
University of Leeds

einer gesättigten Ammonsulfatlösung versetzt wird. Dabei entsteht ein reichlicher Eiweißniederschlag, der abfiltriert und gewaschen wird. Dieser Niederschlag wird zur Fütterung so verarbeitet, daß er im Brutschrank unter Zusatz der doppelten Kakaomenge getrocknet, fein pulverisiert und zu Pillen geformt wird. Die Wirksamkeit des Thyreoglobulins geht aus den zwei folgenden Versuchsprotokollen hervor:

1. Ziegenbock, 7 Wochen alt, wird am 10. April thyreoidektomiert. Nach 8—10 Wochen zeigten sich die Erscheinungen des Myxödems. Das Tier blieb im Wachstum zurück, wurde hinfällig, träge, bekam myxödematöse Schwellungen in der Haut und ein aufgetriebenes Abdomen. Vom 2. Juli bis 26. September erhielt das Tier täglich je 1,0 g Thyreoglobulin (im ganzen 86 g). Das Befinden besserte sich im Laufe der nächsten 4—6 Wochen. Am 25. September war das Tier sehr lebhaft, hatte im Wachstum zugenommen; der Bauch war nicht mehr aufgetrieben, die Hoden hühnereigroß. Da nach dem Aussetzen der Thyreoglobulinfütterung wieder eine langsame, aber stetige Verschlimmerung des Zustandes sich bemerkbar machte, wurde vom 1. Januar bis 17. Februar die Behandlung wieder aufgenommen. Täglich wurde je 1,0 g Thyreoglobulin (im ganzen 48 g) verfüttert. Mitte Februar bot das Tier einen ganz normalen Habitus dar, nur im Wachstum war es etwas zurückgeblieben.

2. Ziegenbock, 6 Wochen alt, wird am 27. April thyreoidektomiert. Ende Juni sind schon deutliche Zeichen des Myxödems nachweisbar. Vom 2. Juli bis 26. September täglich je 1,0 g Thyreoglobulin (im ganzen 86 g). Mitte September ist das Tier lebhaft, Bauch nicht aufgetrieben, Myxödem geschwunden. In der Folgezeit verschlimmert sich der Zustand, weshalb vom 1. Januar bis 17. Februar wieder Thyreoglobulin verfüttert wird (täglich je 1 g). Mitte Februar ist der Zustand sehr gebessert.

Diese Eiweißfraktion ist also noch gut wirksam. Da nun bei der Darreichung per os die wirksame Substanz der Einwirkung der Verdauungssäfte ausgesetzt wird, so ist es wahrscheinlich, daß eine vorsichtige Einwirkung der in Betracht kommenden Fermente die Schilddrüsensubstanz nicht zerstört. In der Tat konnten Pick und Pineles bei kurzer Behandlung von Schilddrüsensubstanz mit Pepsinsalzsäure noch aus dem Gemenge der Verdauungsprodukte eine Fraktion isolieren, die

durch ihre Fällungsreaktionen als sogenannte „sekundäre Albumosen“ charakterisiert ist und im Ziegenheilversuch gute Resultate gibt. Bei intensiver Verdauung wird aber die Schilddrüsenheilsubstanz zerstört, was ja mit den mangelhaften Resultaten beim Jodothyrin übereinstimmt.

Auch bei der Tetanie, an der Hunde nach der Totalexstirpation der Schilddrüse erkranken, ist Jodothyrin ohne Wirkung. Das hat Gottlieb[1]) unmittelbar nach der Entdeckung des Jodothyrins und im Gegensatz zu der Annahme des Entdeckers gezeigt. Gottliebs Beobachtung ist allgemein bestätigt worden. Dagegen übte in Versuchen von Gottlieb die Fütterung von getrockneter Schilddrüsensubstanz (Thyradentabletten) einen durchaus beachtenswerten Einfluß auf die an Tetanie erkrankten Hunde aus. Auch diese Beobachtung ist mehrfach von anderen Autoren anerkannt worden. Doch ist es nicht möglich, mit Thyraden die Hunde dauernd zu heilen. Sie erliegen schließlich, wie z. B. Schulz[2]) es beschreibt, doch der Tetanie.

Mit der Besprechung der Tetanie haben wir nun die schwierige Frage angeschnitten, wie sich bei den Phänomenen der Anteil der Schilddrüse und der Anteil der sogenannten Epithelkörperchen auseinanderhalten läßt. Um die Grenzen der Schilddrüsentherapie zu besprechen, müssen wir etwas auf dieses Gebiet eingehen. Bekanntlich erkranken namentlich Hunde und Katzen, denen man die Schilddrüse und alle Nebendrüsen entfernt hat, regelmäßig an Tetanie mit allen akuten und charakteristischen Erscheinungen am Nervensystem. Im Gegensatz dazu ist es sehr schwierig, bei manchen anderen Versuchstieren die Tetanie zu produzieren, eine Konstanz der Resultate ausgeschlossen. Auch das Alter der Tiere, ja sogar der Operationsort spielt eine Rolle. Und wenn Gley im Anfang dieser Forschungsperiode es als unwahrscheinlich hinstellt, daß abweichende Resultate durch Unterschiede der Versuchstiere in zwei räumlich getrennten Laboratorien bedingt sein könnten, hat Lanz bald gezeigt, daß dem doch so ist. Lanz be-

[1]) Über die Wirkung von Schilddrüsenpräparaten an thyreoidektomierten Hunden. Deutsche medizinische Wochenschr. 1896, Nr. 13.

[2]) Neuere und neueste Schilddrüsenforschung. Festschrift für Rosenthal, Leipzig 1906.

obachtete unter 30 thyreoidektomierten Ziegen, die er in Bern operierte, nur ein Tier, das an Tetanie zugrunde ging, während von 20 in Amsterdam in gleicher Weise und von demselben Operateur operierten Ziegen 9 an Tetanie starben.

Allmählich hat man dann versucht, die Versuchsergebnisse dadurch zu erklären, daß man die Tetanie ganz von der Exstirpation der Schilddrüse unabhängig und als Folgeerscheinung der Entfernung der Epithelkörperchen erklärte. Therapeutisch ist nun jedenfalls hervorzuheben, daß Pineles durch Fütterung mit Epithelkörperchensubstanz nichts gegen die Tetanie der Versuchstiere ausrichtete, während die Transplantationserfolge bei Tieren noch strittig sind.

Günstige Resultate erzielte Leischner[1]) bei Ratten. Leischner exstirpierte den Versuchstieren die Epithelkörperchen und transplantierte sie in einen Bauchmuskel. Wurde nun später dieser Muskel mitsamt den transplantierten Organen herausgeschnitten, so wurden die Ratten tetanisch. Kontrolltiere, bei denen die Transplantation unterlassen wurde, erkrankten ebenfalls an Tetanie.

Die Tatsache, daß eine Fütterung von Epithelkörperchensubstanz wirkungslos ist, die Transplantation aber Erfolg hat, ist durchaus erklärlich. Wir können dabei ganz davon absehen, daß der wirksame Stoff im Gegensatz zum Schilddrüsenstoff vielleicht den spaltenden Einflüssen des Magendarmkanals nicht widersteht und vor der Resorption zerstört wird. Auch intravenöse Injektion könnte ohne Wert sein. Denn man muß damit rechnen, daß die Epithelkörperchensubstanz in den Organen nur in geringer Menge und vielleicht auch nur in inaktiver Form, etwa analog den Zymogenen der Drüsenfermente, aufgespeichert ist. Transplantiert man aber ein Epithelkörperchen, so könnten die funktionierenden Organzellen immer von neuem den wirksamen Stoff bilden, aktivieren und ihn unter dem Zwange, daß seine Funktion dem Körper notwendig wird, in Tätigkeit treten lassen.

v. Eiselsberg[2]) hat eine Epithelkörperchen-Transplanta-

[1]) Über Epithelkörperchen-Transplantationen und deren praktische Bedeutung in der Chirurgie. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 84 (1907).

[2]) Über Vorkommen und Behandlung der Tetania parathyreopriva beim Menschen. Festschr. f. Hermann, Stuttgart 1908.

tion am Menschen beschrieben, die wir hier als Beispiel dafür wiedergeben wollen, daß unter Umständen auch die Klinik direkt einen wertvollen Beitrag zur experimentellen Therapie liefern kann.

Ich gebe hier die wesentlichen Daten aus der von v. Eiselsberg eingehend beschriebenen Krankengeschichte wieder:

Bei einem 17jährigen Mädchen war am 2. Februar 1882 von Billroth wegen eines beide Lappen der Schilddrüse betreffenden Kropfes die totale Exstirpation der Schilddrüse gemacht worden. Im Anschluß daran entwickelte sich eine Tetanie, die schon am dritten Tage einsetzte und seit dieser Zeit durch 2 Jahre hindurch anhielt. Sie schien dann längere Zeit geheilt, bis sie sich im Jahre 1892 wegen einer Periproktitis operieren lassen mußte, wonach typische Tetanie auftrat. Von dieser Zeit an war sie dauernd leidend. Die heftigen Krämpfe befielen alle Extremitäten und auch die Augenmuskeln. Auch die typischen elektrischen Symptome der Tetanie waren bei vielfachen Untersuchungen immer in deutlicher Weise vorhanden. Im Jahre 1906 wurde sie ohne Erfolg mehrfach mit Schilddrüsen- und Epithelkörperchentabletten behandelt. Am 16. Februar 1907 wurde ohne jeden Erfolg die Verpflanzung eines normalen Stückchens Schilddrüse von einer anderen Patientin vorgenommen.

Am 2. Mai 1907 wurde das rechte obere Epithelkörperchen einer anderen Patientin der Kranken, die andauernd an starken Krämpfen litt, in eine Tasche zwischen Peritoneum und Faszie verpflanzt. Die kleine Bauchwunde heilte glatt.

Seit dieser Zeit hat sich das Befinden ganz wesentlich gebessert, die Krämpfe haben fast vollkommen aufgehört, nur einmal, als es im Dezember 1908 sehr kalt war, hatte sie wiederum ganz leichte Krämpfe. Auch Spasmen und subjektive Beschwerden sind wesentlich gebessert. Das von Chvostek beschriebene Symptom der Tetanie besteht zwar noch fort, aber die Prüfung auf elektrische Erregbarkeit ergab deutlich nachweisbare Abnahme der Tetanie, indem die Kathodenöffnungszuckung bald nach der Einpflanzung erst bei erheblich stärkeren Strömen eintrat und seit dieser Zeit so blieb, auch bei der letzten Untersuchung am 9. März 1908. — Im März 1908

wurde einmal im Anschluß an eine starke seelische Erregung ein leichter, kurz dauernder Krampf beobachtet.

Es ist wohl ohne weiteres klar, daß hier die infolge der Kropfoperation entstandene Tetanie viele Jahre nach dem Eingriff durch die Epithelkörpereinpflanzung zum mindesten ganz erheblich gebessert worden ist. Alle Kontrollen stehen hier zur Verfügung: Langer Verlauf des Leidens, mehrfache und intensive therapeutische Bemühungen ohne Erfolg (Fütterung mit Schilddrüse und Epithelkörperchen, Einpflanzung von Schilddrüse), so daß auch Suggestion nicht in Frage kommen kann. Abgesehen davon sind auch von Fachleuten Änderungen der objektiven Befunde sichergestellt worden.

v. Eiselsberg macht darauf aufmerksam, wie schwierig es ist, diesen Heilversuch öfters anzustellen, weil das Epithelkörperchenmaterial so schwer zu beschaffen ist. Er denkt an die Möglichkeit, daß man bei Gelegenheit von einem an einer Verletzung eben verstorbenen Menschen oder von Kindern, die bei der Geburt gestorben sind, das Material zur Verpflanzung entnimmt. Auch weist er darauf hin, daß vielleicht Material vom Affen sich als tauglich herausstellen könnte.

Es muß aber auch ganz allgemein als ein therapeutisches Ideal angesehen werden, erkrankte Organe oder größere, krankhaft veränderte oder zerstörte Organteile durch entsprechende Substanz anderer Individuen zu ersetzen. Wenn die Lunge so verändert ist, daß sie nicht mehr dem Gasaustausch dienen kann oder die Niere die Abfallsprodukte nicht mehr aus dem Organismus eliminieren kann, so wäre es das einfachste, wenn man das kranke Organ durch ein gesundes ersetzen kann. Die letzten Jahre haben gezeigt, daß es möglich ist, dieses Ideal bis zu einem gewissen Grade zu verwirklichen.

Die Transplantation von Gewebe wird therapeutisch da eingreifen müssen, wo die Regeneration im eigenen Organismus nicht ausreicht. Diese Regeneration ist aber für ganze Organe ausgeschlossen, bei den Geweben beschränkt sie sich in der Hauptsache auf die Gewebsarten geringerer Dignität, sie ist im weitesten Umfange beim Bindegewebe möglich. Den einfachsten Fall der Transplantation stellt die Verpflanzung von Gewebsteilen ein und desselben Tieres an andere Stellen desselben Organismus dar. Derartige Übertragungen sind ja aus

der chirurgischen Therapie des Menschen hinreichend bekannt und gelingen z. B. mit Hautstücken ohne weiteres. Die gleichen Resultate erzielt man, wenn man die Transplantation auf ein anderes Individuum derselben Spezies vornimmt. Je näher verwandt der Hautspender mit dem Versuchstier ist, desto leichter gelingt das therapeutische Experiment. So hat man bei weißen Mäusen den sichersten Erfolg, wenn man die Haut von anderen weißen Mäusen zur Anheilung bringen will. Unvollkommen gelingt das mit der Haut von grauen Mäusen oder Ratten. Im allgemeinen hat man sich begnügt, die Tatsache zu konstatieren, daß fremdes Gewebe nicht transplantabel ist. In neuester Zeit hat jedoch Schöne den Versuch gemacht, einen der Gründe dieser Erscheinung aufzuklären. Schöne[1]) dachte an die Möglichkeit, daß die übertragenen Mäusezellen durch Lysine im Rattenkörper zerstört werden. Wenn diese Annahme richtig war, so war zu erwarten, daß durch Vorbehandlung der Versuchstiere die lytischen Kräfte gesteigert würden. In der Tat zeigten Hautlappen der Maus (resp. des Kaninchens) auf Ratten (resp. Mäusen), die mit einem Gemisch aus Leber, Milz und Nieren der Maus (resp. des Kaninchens) vorbehandelt waren, einen schnelleren Zerfall als auf normalen Ratten (resp. Mäusen). Dagegen gelang es nicht, Transplantationen normaler Gewebe innerhalb derselben Tiere durch künstliche Immunisierung zu vereiteln. Wenn die Vorstellungen, die zu diesen Versuchen geführt haben, sich in Zukunft weiter als berechtigt herausstellen sollten, so würde man sich nicht damit zu begnügen brauchen, daß Gewebe transplantabel ist, wenn es dem Organismus hinreichend nahesteht; man könnte annehmen, daß die Transplantation im fremden Organismus mißlingt, weil hier das übertragene Gewebe durch zerstörende Stoffe geschädigt wird

Schöne erwägt auch einen Gedankengang, der zu einer Verbesserung der Transplantationsfähigkeit normalen Gewebes führen könnte. Flexner und Jobling haben beobachtet, daß die Vorbehandlung von Ratten mit Tumormaterial, das man auf 56° eine halbe Stunde lang erhitzt hat, die Ratten für die

---

[1]) Fortschritte der Deutschen Klinik, Urban u. Schwarzenberg 1909 (vgl. die Aufsätze von Schöne und Heller).

Tumortransplantation empfänglich macht, so daß man bei ihnen eine bessere Impfausbeute erhält. Das erhitzte Material selbst ist nicht transplantabel; impft man aber 2—4 Wochen später die Ratten mit unbehandelter Tumormasse, so erhält man eine Steigerung der Ausbeute. Schöne denkt nun daran, daß man auch bei der Transplantation normalen Gewebes durch eine entsprechende Vorbehandlung die Chancen der Übertragung verbessern könnte. Diese Betrachtung soll nur zeigen, wie mannigfaltige Ausblicke hier sich noch für die Zukunft eröffnen,

Ebenso wie Hautgewebe kann man auch Schleimhautgewebe, Fettgewebe, Knorpel- und Knochengewebe auf Individuen derselben Spezies übertragen und zur Einheilung bringen. Von Interesse ist, daß bei der Knochentransplantation nur das Perichondrium auf die Dauer erhalten bleibt, während der eigentliche Knochen allmählich resorbiert wird. Dadurch, daß aber das Knochenstück eine vorhandene Lücke vorläufig ausfüllt, dient es als Stützgerüst, an das das neugebildete Gewebe sich anlehnen kann, bis es von sich aus sich genügend konsolidiert hat.

v. Hippel hat gezeigt, daß man sogar Hornhaut so transplantieren kann, daß die Membran ohne Trübung in das neue Auge einheilt.

Muskel- und peripheres Nervengewebe hat sich bisher nicht transplantieren lassen. Offenbar ist das dadurch bedingt, daß die Muskelsubstanz nur bei normaler Innervation intakt bleibt und periphere Nerven nur im Zusammenhang mit dem Zentralorgan intakt bleiben, wie sie ja auch nur unter dieser Voraussetzung regenerierbar sind.

Die neueste Zeit hat es in mannigfaltiger Weise ermöglicht, wirkliche Organdefekte zu beseitigen und Funktionen durch Transplantationen wieder herzustellen. Es sind zwei prinzipielle Methoden zu unterscheiden. Bei der einen handelt es sich darum, funktionierende Gewebsstücke in einem geeigneten Mutterboden des zu behandelnden Tieres so anzubringen, daß das transplantierte Zellmaterial ernährt wird. Besondere Verdienste um diese Methode hat sich der Chirurg Payr erworben. Payr fand als Organ, in das hinein man am besten transplantieren kann, die Milz geeignet, Kocher erzielte mit dem Knochenmark brauchbare Resultate. Diese Methoden eignen sich für Organe

resp. Organteile, deren innere Sekretion man dem kranken Individuum zuwenden will. Schilddrüsen, Ovarien, Pankreas usw. hat man so transplantiert. Näheres über die Erfolge haben wir schon in dem Abschnitt über Epithelkörperchensubstitutionstherapie kennen gelernt und kommen betreffs des Pankreas bei der Besprechung der Therapie des Diabetes noch darauf zurück.

Will man aber mehr, will man z. B. Organe mit äußerer Sekretion transplantieren oder eine fehlende Extremität ersetzen, so kommt nur die Methode in Frage, deren Besonderheit in der Vereinigung der Arterien und Venen des einzusetzenden Organs mit den Gefäßen des Versuchstieres zu suchen ist. Mit dieser Methode sind schon jetzt überraschende Erfolge erzielt worden und es besteht die begründete Hoffnung, daß hier der Weg zu Heilresultaten gebahnt ist, der manchen Blütentraum der alten Ärzte zur Wirklichkeit wird reifen lassen. So hat Hoepfner das vollständig abgeschnittene Bein eines Hundes zur Anheilung gebracht. Als der Hund am 11. Tage nach der Operation starb, ergab die Sektion, daß die zusammengenähten Gefäße frei von Thromben waren und eine brauchbare Zirkulation ermöglicht hatten. Um die Nierentransplantation haben sich Carrel und Guthrie sowie Unger und Stich hervorragende Verdienste erworben.

Ungers[1]) Hunde haben mit zwei transplantierten Nieren längere Zeit gelebt und normalen Urin produziert. Wir werden hier einen seiner Versuche schildern, die in der Tat ganz verblüffend günstig ausgefallen sind.

Versuch: Am 1. Februar wird bei einem mittelgroßen Foxterrier in Morphium-Äthernarkose ein Medianschnitt vom Schwertfortsatz bis zur Symphyse gemacht, dazu ein Querschnitt in Höhe des Nabels, beide Musculi recti durchtrennend. Die Därme werden außerhalb der Bauchhöhle gelagert. Die linke Niere wird von der Unterlage stumpf abgehoben, die Nebennierenvene unterbunden, die linke Nebenniere gleich entfernt. Das Bauchfellblatt, das sich zwischen beiden Nieren ausspannt, wird durchtrennt, die Arteria mesenterica superior unterbunden,

[1]) Nierentransplantation. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 23, und 1910, Nr. 13.

die rechte Niere, die an der Leber mit einem festen Bande hängt, wird isoliert. Alle Gefäße, die aus der Aorta und Vena cava 2 cm oberhalb und unterhalb der Nierengefäße entspringen, werden unterbunden. Die Harnleiter und die Harnblase werden frei präpariert. Um den rechten Ureter herausheben zu können, muß der Dickdarm durchtrennt werden, die Blase wird am Blasenstiel unterbunden und abgetragen unter sorgfältiger Schonung der Harnleitermündungen.

Jetzt werden bei einem zweiten Hund (mittelgroße männliche Bulldogge) durch Medianschnitt die großen Gefäße in der Nabelgegend freigelegt, die Vena cava und Aorta in einer Länge von etwa 5 cm isoliert, alle abgehenden Gefäße unterbunden. Die Vena cava wird proximal und distal mit Höpfnerschen Klammern abgeschlossen, durchschnitten und mit Haltefäden versehen.

An dem Fox wird die Aorta dicht unter dem Zwerchfell unterbunden (1 Uhr), Aorta und Vena cava von den Nierengefäßen 2 cm entfernt, oben und unten durchschnitten und das gesamte Präparat, bestehend aus beiden Nieren mit ihren Gefäßen, Aorta und Vena cava, Ureteren und Blase, herausgenommen. Es wird mehrfach von der Aorta aus leicht gewärmte Lockesche Lösung durchgespritzt, bis die Flüssigkeit leidlich klar aus den Venen abläuft, sichtbare Gerinnsel mit der Pinzette entfernt (1 Uhr 10 Minuten). Das Präparat wird so gelagert, daß ohne Spannung das obere proximale Ende seiner Vene mit dem proximalen der durchschnittenen Vene des zweiten Hundes durch Naht vereinigt werden kann (1 Uhr 20 Minuten). Das gleiche geschieht mit den beiden anderen Venenenden. Es wird erst die proximale, dann die distale Klammer entfernt, die Luft in der Vene tritt aus den Nahtstellen in Form kleiner Bläschen, die Nahtstellen werden 1 bis 2 Minuten komprimiert, danach füllen sich die eingesetzten Nierenvenen langsam, aber deutlich. In gleicher Weise geschieht die Einsetzung der Aorta, und um 1 Uhr 50 Minuten ist der Kreislauf wieder völlig hergestellt.

Jetzt werden beide eigenen Nieren der Dogge exstirpiert. Die Harnblase der Dogge wird an der Hinterwand 2 cm lang inzidiert und hier der Teil der anderen Blase, der die Ureterenmündungen trägt, durch doppelte Naht eingefügt. Die neuen

Nieren werden durch einige Fixationsnähte an der Bauchwand befestigt. Exakte Naht der Bauchwand in mehreren Schichten. Nach der Operation intravenöse Infusion von Kochsalz mit Adrenalin. In der Nacht vom 2.—3. Februar entleert der Hund 300 ccm Urin (Reaktion schwach sauer, leicht blutig). 8. Februar teilweise Vereiterung der Bauchwunde. Völliges Wohlbefinden bis zum 14. Februar, dann wiederholte Durchfälle und Erbrechen. Tod am 18. Februar.

Die Urinentleerung war bis zum Tode reichlich. Der Harn enthielt eine Spur Eiweiß, keinen Zucker. Mikroskopisch waren Eiterkörperchen und rote Blutkörperchen im Harn zu finden, aber keine Zylinder oder andere Nierenelemente.

Bei der Sektion ergab sich, daß das Nierengewebe nur zum Teil normal war, während nicht geringe Abschnitte der Niere Blutungen und Nekrosen aufwiesen.

Der Hund, dem also beide Nieren durch die Organe eines anderen Individuums ersetzt waren, hat demnach 18 Tage lang gelebt und einen annähernd normalen Harn geliefert, ein Hund lebte sogar 4 Wochen nach der Niereneinpflanzung.

Natürlich müssen eine Reihe von Umständen zusammentreffen, um ein so günstiges Resultat zu ermöglichen. Die Gefäßnähte, welche die modernen Chirurgen ja zu immer größerer Vollkommenheit entwickelt haben, müssen tadellos ausgeführt werden. Die Operation muß sehr schnell von statten gehen, damit die Nieren nicht durch zu lange Unterbrechung ihrer Zirkulation geschädigt werden, die Tiere müssen nach der Operation sorgfältig nachbehandelt werden.

Da bei der experimentellen Nierentherapie als Ziel vorschwebt, die erzielten Fortschritte auch für die Behandlung des kranken Menschen nutzbar zu machen, so ging Unger noch über die bisher berichteten Versuche hinaus. Es wird ja nur ganz ausnahmsweise möglich sein, einem Menschen eine menschliche Niere einzupflanzen. Von praktischer Bedeutung wäre es, wenn man Organe einer anderen Spezies transplantieren könnte. In diesem Sinne angestellte Versuche mißlangen zunächst vollkommen, wie der Experimentator es auch erwartet hatte. Besonders auffallend waren die dicken Gerinnsel, die beim Einströmen des Blutes in die Venen der fremden Spezies sich sofort bildeten.

Aussichtsvoller fiel ein Versuch aus, die Niere eines Menschen auf einen Affen zu übertragen. Nach den Erfahrungen der Biologie mußte man bei Versuchen zwischen Affe und Mensch am ehesten etwas erwarten, da ja alles auf eine enge Gewebsverwandtschaft hinweist. In dem Versuche wurden die Nieren eines Kindes sehr bald nach eingetretenem Tode einem Bärenpavian implantiert. Der Affe überlebte die Operation nur 18 Stunden. Aber es ergab sich, daß das Affenblut in den menschlichen Gefäßen nicht gerinnt, sondern flüssig bleibt. Dasselbe lehrte ein Versuch, in dem einem nephritischen Mädchen durch die Vermittlung ihrer Arteria und Vena femoralis Affennieren mit der Aorta und Vena cava eines Affen eingesetzt wurden. Auch hier war der Blutkreislauf normal.

Wenn also das Problem der Niereneinpflanzung noch längst nicht vollständig gelöst ist, so kann man doch heute schon hoffen, daß es in Zukunft gelingen wird, auch Dauererfolge zu erreichen. In glücklicher Weise wird dann die chirurgische Therapie da Heilresultate zeitigen, wo die interne Behandlung versagt. Das wird ja immer dann der Fall sein, wenn zu viel funktionsfähiges Gewebe bereits dauernd zerstört ist.

Wir können das interessante Kapitel des Organersatzes nicht weiter ausdehnen, da wir uns sonst in allzu spezielle chirurgische Probleme vertiefen müßten. Doch soll auch hier wenigstens auf die rührige Experimentalarbeit der modernen Chirurgen hingewiesen werden. Alle Hilfsmittel einer erfolgreichen Operation wie die Blutstillung, die Narkose und die Asepsis werden unter der Leitung klarer, physiologischer Gedankengänge experimentell durchgearbeitet. Um von Zufälligkeiten der Materialbeschaffung zum Zwecke der Transplantation sich immer mehr zu emanzipieren, hat man die Möglichkeit der Organkonservierung studiert. Dabei hat sich herausgestellt, daß Gewebe für Wochen und Monate transplantabel bleiben können, wenn sie aseptisch und vor Eintrocknung geschützt aufbewahrt werden. So kann man sich bei Amputationen Blutgefäße verschaffen, die man nach Monaten anderen Individuen transplantieren kann. Die Aufbewahrung erfolgt am besten im Eisschrank oder im Frigo-Apparat, in dem man ohne Schwierigkeit Temparaturen von -10^0 herstellen kann. Auch ganze Gelenke hat man der Leiche 12 Stunden nach dem Tode

entnommen, 24 Stunden in Kochsalzlösung unter Chloroformzusatz aufbewahrt und dann noch mit Erfolg transplantiert.

Ferner hat man erkannt, daß Operationen an den großen Schlagadern, abgesehen von anderen Ursachen, auch schon darum gefährlich sind, weil die Organzellen eine längere Unterbrechung der Blutzufuhr ohne dauernde Schädigung nicht vertragen. Besonders Carrel[1]) hat sich bemüht, durch Verbesserung der Technik hier Rat zu schaffen. So erhält er z. B. durch einen kanalisierten Abschnitt des Gefäßes, an dem eine Operation ausgeführt werden soll, die Blutversorgung der Organe so lange aufrecht, bis es wieder möglich ist, den Hauptstrom zu öffnen. Auf diese Weise wird man dahin gelangen, ein Aneurysma der Aorta entfernen zu können.

Früher wären derartige Eingriffe schon deswegen nicht möglich gewesen, weil man ohne Unterbrechung der Atmung die Brusthöhle nicht öffnen konnte. Diese Schwierigkeit ist als überwunden zu betrachten, seitdem Sauerbruch und im Anschluß daran Brauer die Eröffnung der Brusthöhle mit Hilfe des sogenannten Unterdruckverfahrens und des Überdruckverfahrens lehrten. Diese Methoden und ihre mannigfaltigen Modifikationen und Verbesserungen ermöglichen es, die notwendige Druckspannung zwischen den Lungen und den Pleuraräumen auch bei geöffnetem Thorax sicherzustellen.

[1]) Experimentelle intrathorakale Chirurgie mittels der Methode von Meltzer und Auer. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 13.

Antiparasitäre Therapie.

Die antiparasitäre Therapie ist der Zweig der experimentellen Therapie, der am intensivsten und erfolgreichsten bearbeitet worden ist. Ihre Entwicklung beginnt geschichtlich mit Pasteurs Immunisierungsversuchen, in denen er, geleitet durch die bei den Krankheiten des Menschen beobachteten Immunitätsphänomene, die Immunisierung im systematischen Tierversuch ausbildete. In Behrings Serumtherapie ergab sich dann eine ganz neue Möglichkeit, Infektionskrankheiten zu heilen, da diese Therapie in der Tat, wie Behring sich ausdrückte, kein Analogon in der Geschichte der Medizin hatte. Allmählich erkannte man, daß nicht alle Hoffnungen der Immunotherapie und der Serumtherapie so schnell sich erfüllten, wie man es im ersten Siegesrausch erwartet hatte. Deshalb wandte man wieder der Behandlung der Infektionskrankheiten mit chemischen Substanzen erhöhte Aufmerksamkeit zu. Bei der Bekämpfung der Protozoenkrankheiten wurden hier namentlich durch Ehrlichs grundlegende und großzügig angelegte Studien große Erfolge erzielt. Man bezeichnet dieses Gebiet der Forschung nach Ehrlichs Vorschlag als Chemotherapie.

Wir werden also gesondert betrachten:

1. die Immunotherapie: Die Behandlung mit Stoffwechselprodukten und Zellbestandteilen von pathogenen Parasiten oder mit Parasiten von abgeschwächter Virulenz.

2. die Serumtherapie: Die Behandlung mit den Reaktionsprodukten, die sich im Serum immunisierter Tiere finden.

3. die Chemotherapie: Die Behandlung mit synthetisch hergestellten Substanzen.

Immunotherapie.

Pasteur, dem wir die Grundtatsachen der experimentellen Immunitätslehre verdanken, ist auch der erste gewesen, der die Immunisierung zum Zwecke der Therapie verwertet hat. Zugleich ist seine Immunotherapie der Lyssa oder Hundswut die erfolgreichste, über die man bis heute verfügt.

Wir werden hier daher sofort ziemlich ausführlich auf Pasteurs therapeutische Experimente eingehen, weil sie noch immer vorbildlich sind. Die Hundswut oder Rabies oder Lyssa[1]) ist eine Krankheit, deren klinischer Verlauf ziemlich vielgestaltig ist und sich sehr lange hinziehen kann. Ganz dieselben Erscheinungen bieten auch die für Laboratoriumszwecke künstlich infizierten Tiere. Namentlich erkranken die Tiere nach einer sehr verschieden langen und ausgedehnten Inkubationszeit. Diese Inkonstanz und Langwierigkeit war zu beseitigen, wenn man übersichtliche und beweisende therapeutische Ergebnisse wünschte. Dagegen war es nicht notwendig, den Erreger der Lyssa zu kennen, um gegen die Krankheit immunisieren und gegen sie Immunotherapie üben zu können. Wäre dem nicht so, dann wäre auch heute die Lyssa noch nicht der Forschung zugänglich und überhaupt das Gebiet der experimentellen, antiparasitären Therapie ein sehr eingeschränktes.

Es galt also zunächst, die Inkubationszeit im Tierversuch möglichst kurz und konstant zu gestalten. Wenn ein Tier an Lyssa zugrunde geht, so ist das Zentralnervensystem infektiös. Impft man nun bei Kaninchen oder Meerschweinchen infektiöses Nervengewebe direkt in das Zentralnervensystem

---

[1]) Literatur bei Marx, Lyssaimmunität in Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Jena 1904. — Pasteurs Arbeiten vgl. in den Compt. rend. de l'académie des sciences 1880 ff.

eines anderen Individuums, so nimmt mit jeder neuen Tierpassage die Inkubationszeit ab, bis sie schließlich kurz und konstant ist. Freilich gilt die Konstanz der Inkubationszeit immer nur für die Spezies, für die sie hergestellt wurde. Diese abgekürzte, konstante Inkubationszeit beträgt z. B. bei Kaninchen 7—8, bei Meerschweinchen 5—6 Tage. Nutzt man nun die Inkubationszeit zweckmäßig aus, so kann man sie zur Immunotherapie verwerten. Man behandelt das Versuchstier in diesem Zeitraum mit abgeschwächtem Virus. Diese Abschwächung wurde so vorgenommen, daß vollvirulentes Rückenmark des Kaninchens unter aseptischen Bedingungen getrocknet wurde. Je länger die Trocknung ausgedehnt wird, desto ungiftigeres Material erhält man. Beginnt man die Behandlung mit den am meisten abgeschwächten Portionen, so wird die subkutane Einspritzung reaktionslos vertragen. Dann geht man in schneller Folge mit immer virulenterem Material vor. Ist man nun so zu genügend hohen Dosen vorgeschritten, so unterbleibt am Ende der Inkubationszeit der Ausbruch der sonst mit Bestimmtheit zu erwartenden tödlichen Krankheit.

Pasteur und seine Nachfolger haben noch andere Methoden ausgebildet, um die Virulenz des Lyssagiftes zu steigern oder abzuschwächen. Das Prinzip der Immunisierung und der Immunotherapie blieb meistens dasselbe. Fast immer wird mit allmählich steigenden Giftdosen die Behandlung durchgeführt. Wir haben gesehen, daß bei der Infektion der Kaninchen oder der Meerschweinchen das Gift so umgewandelt wird, daß seine Virulenz bis zu einem bestimmten Grade immer zunimmt. Überträgt man dagegen das Virus der Lyssa vom Hunde auf Affen, so nimmt bei jeder weiteren Passage von Affe auf Affe die Virulenz des Giftes ab. Auch so erhielt Pasteur eine Serie von Giften verschiedener Virulenz, die sich zur Immunotherapie eigneten. An dem klassischen Beispiel der Lyssa können wir schon die Grundlinien klar erkennen, die heute noch für das Gesamtgebiet der Immunotherapie Geltung haben.

Während bei der Lyssa die Immunotherapie in der Behandlung der Erkrankungen des Menschen festen Fuß gefaßt hat, ist man bei der Tuberkulose noch nicht entfernt so weit, und das, obschon unter Führung von Robert Koch eine

große Zahl der erfahrensten Bakteriologen und Ärzte das Problem intensiv bearbeitet haben. Wenn wir nunmehr die experimentellen Grundlagen dieser Therapie besprechen, so werden wir sofort sehen, daß hier die Schwierigkeit zu suchen ist. Man ist in der Praxis der Tuberkulosebekämpfung bisher noch nicht befriedigend vorwärts gekommen, weil das Tierexperiment gewisse Schwierigkeiten vorläufig nicht überwinden konnte.

Die Immunotherapie bei Tuberkulose besteht wie bei der Lyssa bisher fast vollkommen darin, daß der Organismus zum Kampf mit der Infektion durch Einverleibung von giftigen Zellbestandtteilen oder giftigen Stoffwechselprodukten der Bazillen gestählt wird. Man nennt diese giftigen Substanzen Tuberkuline und unterscheidet eine Reihe von Tuberkulinen, je nach der im einzelnen gewählten Herstellungsweise. Das alte Tuberculinum Kochii ist der Repräsentant der ersten Gruppe von Tuberkulinen. Es wird folgendermaßen bereitet: Tuberkelbazillen werden auf einer mit Glyzerin versetzten Fleischwasserbouillon gezüchtet. Nach ca. 6 Wochen langem Wachstum gießt man den Inhalt der Kolben mit den Bazillen in einen Eindampfapparat und dampft bei ca. 95—98° die gesamte Flüssigkeit auf $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ ihres ursprünglichen Volums ein. Die so gewonnene eingedickte Flüssigkeit wird, um sie von den toten Bazillenrückständen zu befreien, wiederholt filtriert, dann noch kräftig zentrifugiert. Die klare, bräunliche, etwas dickflüssige Flüssigkeit ist mikroskopisch frei von Tuberkelbazillen.

Hier handelt es sich also um Stoffwechselprodukte oder Zellbestandteile der Bazillen. In der zweiten Gruppe, die in der sogenannten Bazillenemulsion ihren führenden Vertreter haben, haben wir die abgetöteten, zur Immunisierung präparierten, aber sonst chemisch möglichst intakten Bakterienleiber vor uns: Nach der Vorschrift von R. Koch werden die gut getrockneten Tuberkelbazillenkulturen ohne irgend welchen Zusatz lange Zeit hindurch verrieben, bis schließlich nur noch wenige färbbare Tuberkelbazillen übrig bleiben. Um auch diese sicher zu entfernen, wird die so gewonnene Substanz in destilliertem Wasser verteilt und zentrifugiert. Mit Hilfe einer gut arbeitenden Zentrifuge läßt sich die Aufschwemmung in einer halben bis dreiviertel Stunde in eine obere weißlich opaleszierende, aber vollkommen klar durchsichtige Schicht, die

School of Medicine.
University of Leeds.

keine Tuberkelbazillen mehr enthält, und einen fest anhaftenden schlammigen Bodensatz trennen. Der Bodensatz wird wieder getrocknet, dann im Mörser verarbeitet und wie vorher zentrifugiert. Man erhält dann wieder eine klare, obere Schicht und einen festen Bodensatz. Diese Manipulation wird fortgesetzt, bis der Bodensatz nur noch aus Verunreinigungen besteht. Bei guter Darstellung macht dieses Präparat bei der subkutanen Injektion keine Abszesse. Diese Emulsion kann durch einen Zusatz von 50 % Glyzerin für lange Zeit konserviert werden, ohne an Wirksamkeit zu verlieren.

Die Tatsachen, auf die sich die Vermutung einer therapeutischen Wirksamkeit dieser Tuberkuline aufbauen, sind eigentlich ziemlich spärlich. Man kann drei Gruppen von Erscheinungen unterscheiden:

1. die Tuberkulinreaktion,

2. das klinische und anatomische Verhalten tuberkulöser Tiere bei der Tuberkulinbehandlung,

3. das Verhalten der Antikörper bei der Tuberkulinbehandlung.

Spritzt man ein gesundes Meerschweinchen mit einer gewissen Dosis Tuberkulin, so zeigt es keinerlei Erscheinungen. Macht man aber denselben Versuch mit einem an Tuberkulose spontan erkrankten oder künstlich mit Tuberkulose infizierten Tier, so stirbt das Tier einige Stunden nach der Tuberkulineinspritzung. Diese Überempfindlichkeit des tuberkulösen Organismus gegen Tuberkulosegifte ist das erste Grundphänomen. Es lehrt, daß der tuberkulöse Organismus anders gegen spezifische Tuberkuloseprodukte reagiert als der normale, nicht infizierte Organismus. Verringert man die Tuberkulindosis, so stirbt das tuberkulöse Tier nicht mehr, sondern wird nur krank.

Hat das Meerschweinchen die Krankheit dann überstanden, so erkrankt es bei der Injektion derselben Tuberkulindosis nicht mehr, es hat einen gewissen Grad von Tuberkulin-Immunität erlangt. Tötet man nun Tiere, die einige Zeit mit steigenden Tuberkulindosen behandelt worden sind, so kann man an den Erkrankungsherden der inneren Organe typische Heilungsvorgänge anatomisch beobachten.

Irgendwie überzeugende und einwandsfreie Heilungen sind nur selten behauptet, aber niemals bei der Nachprüfung be-

stätigt worden. Es sei hier wiedergegeben, was Robert Koch als Resultat der anatomischen Untersuchung der Meerschweinchen anführt, die in therapeutischer Absicht mit Tuberkulin behandelt waren: Bei Meerschweinchen, die nach geschehener tuberkulöser Infektion Injektionen mit Tuberkulin erhalten hatten, wurden ausnahmslos mehr oder weniger weit vorgeschrittene regressive Veränderungen an den beim Beginn der Behandlung bereits tuberkulös gewesenen Organen gefunden. Namentlich zeigte sich das an Leber und Milz. In der Leber fehlten die nekrotischen, gelblich gefärbten Herde, dafür sah man Furchen und Einsenkungen an der Oberfläche, die dem Organ ein eigentümlich höckeriges Aussehen verleihen. Die Milz ließ ebenfalls Schrumpfungen erkennen, die in einigen Fällen so weit gegangen waren, daß von dem Organ nur noch ganz geringe Reste übrig geblieben waren, die erst nach sorgfältigem Suchen aufgefunden werden konnten. Eine Heilung tuberkulöser Meerschweinchen gelingt nur, wenn die Tuberkulinbehandlung frühzeitig, schon ein bis zwei Wochen nach der Impfung eingeleitet wird.

Bei der Tuberkulinbehandlung treten im Serum eine Reihe von Antikörpern als Zeichen der stattgefundenen Reaktion auf. Einen bemerkenswerten therapeutischen Effekt haben diese Serumkörper nicht.[1]) Es ist nur zu erörtern, ob und inwieweit ihr Auftreten einen Maßstab für den Heilwert der Tuberkulinbehandlung abgibt. Schon Koch hatte darauf hingewiesen, daß das Serum der mit Tuberkulin behandelten Tiere um so stärker Tuberkelbazillen agglutiniert, je weiter die Behandlung vorgeschritten ist. Behring hatte sogar bei intensiv behandelten Tieren Antikörper gegen das Tuberkulin aufgefunden. In den letzten Jahren hat dann der Engländer Wright eine serologische Methode, die Bestimmung des sogenannten opsonischen Index, angegeben, die nach seiner und anderer Meinung einen Maßstab für den Erfolg der Tuberkulinbehandlung bildet. Wenn ein tuberkulöses Individuum erfolgreich mit Tuberkulin behandelt wird, dann nehmen in seinem Serum die Opsonine zu. Diese Opsonine sind Serumsubstanzen, die Zellen — in unserem Falle die Tuberkelbazillen — so ver-

[1]) Vgl. jedoch nachher die Versuche von Ruppel und Rickmann.

ändern, daß sie leichter von Leukozyten aufgenommen werden können. Im Tierversuch kann man die Agglutinine oder die Opsonine als Indikator für den therapeutischen Effekt benutzen; man darf aber nicht etwa aus dem Parallelismus der therapeutischen Wirkung und des Auftretens der Antikörper ableiten, daß diese Antikörper das Ausschlaggebende bei der Immunotherapie wären. Selbst der Parallelismus ist nicht über allen Zweifel erhaben.

In allerjüngster Zeit haben Ruppel und Rickmann[1]) im Laboratorium der Höchster Farbwerke, die seit Jahrzehnten Robert Koch bei seinen Tuberkulinstudien wirksam unterstützt haben, entschiedene Fortschritte erzielt. Was sie anstreben, ist nur noch zum Teil eine Immunotherapie. Neben der Heilung durch Immunisierung gehen sie auch schon auf eine Behandlung mit der im Serum angehäuften Reaktionsprodukte des immunisierten Organismus aus, also auf eine Serumtherapie.

Die vielgestaltigen Mißerfolge der früheren Forscher führen Ruppel und Rickmann darauf zurück, daß man nicht genug für therapeutische Zwecke die Überempfindlichkeit der an Tuberkulose erkrankten Organismen berücksichtigt hat. Wenn man einen Organismus dazu zwingen will, Reaktionsprodukte, wie es die Antikörper sind, zu bilden und anzuhäufen, so muß man bei ihm Reaktionen auslösen. Deshalb eignet sich nach der Meinung der Autoren nur das infizierte und tuberkulinempfindliche Individuum zu einer Immunisierung, die zur Antikörperbildung führen soll. Ob diese Ansicht allgemeine Geltung für das Gebiet der Immunotherapie hat, mag dahin gestellt bleiben, da nicht wenige Forscher auf Grund ihrer Erfahrungen annehmen, daß die immunisatorische Reaktion auch ohne Krankheitserscheinungen ablaufen kann. Hervorgehoben muß aber werden, daß Ruppel und Rickmann mit ihrer Ansicht jedenfalls zu praktisch brauchbaren und bis dahin von anderen nicht erreichten Ergebnissen gelangt sind. Bevor wir ihre Immunisierungsmethode besprechen, müssen wir noch erfahren, wie in diesen Versuchen die Wirksamkeit des Serums

[1]) Über Tuberkuloseserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie Bd. 6 (1910).

geprüft wurde. Es wurden auch die schon oben erwähnten Opsonine und Agglutinine untersucht, daneben aber auch die Präzipitine und die Substanzen, die Komplemente fixieren. Präzipitine sind bekanntlich die spezifischen Serumsubstanzen, die mit den als Antigenen zur Immunisation benutzten körperfremden Substanzen, unter denen in erster Linie Eiweißkörper zu nennen sind, Niederschläge bilden. Wichtiger als diese Präzipitine, die Opsonine und die ihnen verwandten Bakteriotropine von Neufeld, sowie die am längsten studierten Tuberkelbazillen-Agglutinine waren für Ruppel und Rickmann die Komplement fixierenden Stoffe.

Das Prinzip der Methode stammt von Bordet und Gengou, die vor Jahren entdeckten, daß das Serum von Tieren, die gegen Bakterien immunisiert waren, nach Mischung mit der antigenen Substanz einem normalen Serum das Komplement entreißt. Dieses Verfahren wurde bekanntlich durch die Arbeiten von Moreschi allgemeiner beachtet und durch Wassermann für die Serodiagnostik der Syphilis verwertet. Wassermann und sein Mitarbeiter Bruck waren es auch, die mit Hilfe der Komplementbindung Tuberkulose-Antikörper feststellten. Diese Komplementbindung leistete nun Ruppel und Rickmann deswegen so ausgezeichnete Dienste, weil sie ein sehr quantitatives Arbeiten gestattet und weil man schon in sehr geringen Serummengen diese spezifischen Antikörper nachweisen kann.

Die Erzeugung dieser Antikörper gelang bei Rindern, Maultieren und Pferden, die durch Vorbehandlung mit Tuberkelbazillen vom Typus humanus für Tuberkulin empfindlich gemacht worden waren. Man muß derartige artfremde Tuberkelbazillen verwenden, weil sie die erwünschte Tuberkulinempfindlichkeit hervorrufen, ohne zu schweren Infektionen zu führen. Hat man die Tiere nun durch die Vorbehandlung tuberkulinempfindlich gemacht, so behandelt man sie systematisch mit Tuberkulin. Da die Erfahrung lehrt, daß alle wirksamen Tuberkulinpräparate im Prinzip das gleiche leisten, so kann man sie auch sämtlich zum Hochtreiben des Antikörper-Titers verwerten. Man geht so vor, daß man die Dosen allmählich steigert. Dann wird erst gegen immer höhere Tuberkulindosen Empfindlichkeit bestehen und Hand in Hand mit der Steige-

rung der Tuberkulin-Immunität nimmt der Gehalt des Serums an Antikörpern und zwar an allen Tuberkulose-Antikörpern zu. Besonders bemerkenswert ist, daß auch die spezifische Giftwirkung der Tuberkulinpräparate durch dieses Serum entgiftet wird.

Wie solches Serum tuberkulöse Tiere beeinflußt, läßt sich aus der Arbeit von Ruppel und Rickmann noch nicht übersehen. In dieser Beziehung muß man noch eine für die Zukunft in Aussicht gestellte Publikation abwarten. Dagegen haben die Autoren mit Hilfe dieses Serums ein eigenartiges immunotherapeutisches Präparat hergestellt und experimentell geprüft. Über die Natur und die Wirkung dieses Mittels beim Versuchstier müssen wir um so mehr hier berichten, als auf Anregung von F. Meyer dieses Präparat bereits auch zur Bekämpfung der Tuberkulose des Menschen versuchsweise benutzt wird.

Zur Herstellung des Präparates behandelt man zerriebene Tuberkelbazillen, die sogenannte Bazillenemulsion, mit einem auf die eben beschriebene Weise gewonnenen Immunserum. Dieses Serum enthält die verschiedenen Antikörper und man setzt den Bazillen davon so viel zu, daß sie vollkommen entgiftet werden und noch ein reichlicher Überschuß von Antikörpern vorhanden ist. Man läßt das Serum zunächst 48 Stunden lang bei 37°, sodann 4 Tage lang im Schüttelapparat einwirken. Hierauf wird das Serum durch Zentrifugieren und Waschen der abzentrifugierten Bazillenmassen mit Kochsalzlösung wieder entfernt. Nunmehr kann man die Bazillenmasse wiederum mit einer Glyzerin-Kochsalzlösung zu einer Emulsion verarbeiten. Es gelingt sogar leichter, die Bazillen jetzt nach der Serumbehandlung zu emulgieren, als vorher, wenn sie noch nicht mit Serum in Berührung gekommen waren.

Nach der experimentell geprüften Annahme von Ruppel und Rickmann sind in dieser Bazillenemulsion die Antikörper des Serums an die Bazillensubstanzen gebunden enthalten. Denn auf der einen Seite fehlen sie jetzt dem abzentrifugierten Serum, andrerseits kann man sie in der Emulsion nachweisen. Während man nämlich zu unbehandelten Bazillen erst Tuberkuloseserum hinzufügen muß, um mit dem Gemisch Komplement fixieren zu können, ist die mit Serum behandelte Emulsion direkt dazu

imstande. Man kann die Emulsion also nach den Vorstellungen der Serologie als ein Präparat auffassen, das eine neutrale Tuberkulose-Antigen-Antikörperverbindung enthält.

Die Wirkung dieser „sensibilisierten Tuberkelbazillen", die für klinische Versuche unter der Bezeichnung Tuberkulose-Sero-Vaccin von den Höchster Farbwerken abgegeben werden, wurde bei tuberkulösen Meerschweinchen geprüft.

Die Meerschweinchen wurden mit abgewogenen Mengen von Tuberkelbazillen, die vom Menschen stammten, also bekanntlich für Meerschweinchen sehr virulent sind, subkutan infiziert. Jedes Tier erhielt 0,001 g (Trockengewicht) Tuberkelbazillen eingeimpft.

Ein Teil der Tiere wurde mit der Emulsion sensibilisierter Tuberkelbazillen behandelt, während ein anderer zur Kontrolle unbehandelt blieb. Die Kontrollen erlagen sämtlich 5—6 Wochen nach der Infektion einer allgemeinen hochgradigen Tuberkulose.

Bei den übrigen Tieren setzte die Behandlung teils am 1. (erste Behandlungsgruppe: 3 Tiere), teils am 3. (zweite Behandlungsgruppe: 5 Tiere), am 10. (dritte Behandlungsgruppe: 3 Tiere) und am 17. (vierte Behandlungsgruppe: 3 Tiere) Tage nach der Infektion ein. Die Behandlung bestand in der subkutanen Einverleibung von allmählich gesteigerten Mengen der Emulsion sensibilisierter Tuberkelbazillen.

Alle Einspritzungen, die anfänglich in Intervallen von 2—7 Tagen und später in Abständen von mehreren Wochen appliziert wurden, vertrugen die Tiere anstandslos.

Bis zum Abschluß der Arbeit waren von den 14 behandelten Tieren 4 gestorben. Davon entfallen drei auf die zweite Gruppe, bei der bei 5 Tieren am 3. Tage die Behandlung begonnen war. Zwei dieser Tiere, die nach 42 resp. 49 Tagen an einer zufälligen Komplikation starben, zeigten bei der Sektion keinerlei makroskopisch erkennbare tuberkulöse Veränderungen; das dritte Tier dieser Gruppe, das gestorben ist, erlag nach $4^1/_2$ Monaten ebenfalls einer zufälligen Infektion und wies nur geringe tuberkulöse Veränderungen auf. Das vierte Tier, das einging, gehörte der 3. Gruppe an, deren Behandlung erst am 10. Tage begann. Dieses Tier ging erst nach 5 Monaten an einer Stallseuche ein, es zeigte nur sehr geringfügige tuber-

kulöse Veränderungen. Die übrigen 10 Tiere waren noch $5^1/_2$ Monate nach der Infektion am Leben und haben an Gewicht zugenommen.

Sollten diese Resultate sich bei großen Versuchsreihen bestätigen oder noch verbessern, so wäre damit ein Schritt auf dem Wege zur experimentellen Immunotherapie der Tuberkulose gethan. Wie die Wirkung zustande kommt, wird sich dann auch aufklären lassen. Möglichkeiten der Erklärung sind durchaus gegeben. Besonders darauf sei hingewiesen, daß man damit rechnen darf, daß die Antigen-Antikörperverbindungen im Organismus in die Komponenten zerlegt werden. Denn wir wissen seit den wichtigen Beobachtungen von Morgenroth, daß die atoxischen Toxin-Antitoxinverbindungen durch geringfügige chemische Eingriffe in ihre wirksamen Bestandteile zerfallen können. So ist es also durchaus denkbar, daß die sensibilisierten Bazillen im kranken Körper Tuberkulinwirkungen und daneben Serumwirkungen entfalten. Aber es wäre durchaus verkehrt, irgendwie nach einer bestimmten Richtung die Erklärung der etwa vorhandenen Heilwirkung a priori zu suchen.

Darum sei auch eine durch Analogien begründete Anschauung F. Meyers erwähnt. F. Meyer nimmt an, daß die Serum-Antikörper nur einen Teil der Tuberkulin-Affinitäten beeinflussen. Daneben besitzt das Tuberkulin noch reaktionsfähige Gruppen, die im Organismus immunisierend wirken und die Antikörperproduktion anregen können, ohne Giftwirkungen zu entfalten. Diese Gruppen wären dann als das wirksame Prinzip der sensibilisierten Tuberkelbazillen aufzufassen.

Man muß sich jedenfalls scharf und unbestechlich klar machen, daß irgendwelche exakte Grundlagen für einen Erklärungsmodus dieser Therapie bisher nicht vorhanden sind. Das ist ja ein Schicksal, das sie mit anderen erfolgreichen Methoden teilt. Wir dürfen eben nicht vergessen, daß auch die experimentelle Therapie nicht immer von der klaren Erkenntnis der einzelnen Faktoren zur Heilmethode voranschreitet. Vielmehr geschieht auch hier zunächst ein glücklicher Griff, der noch durchaus der rationellen Begründung ermangelt. Die Analyse und Erklärung der Wirkung hinkt dann dem Erfolg nach und wir können zufrieden sein, wenn aus diesem Teil der Laboratoriumsarbeit sich eine Verbesserung der Therapie ergibt.

Hält man sich an das wirklich Feststehende, so muß man gestehen, daß die so vielfach und mit dem Aufwande größten Scharfsinns bearbeitete Immunotherapie der Tuberkulose noch nicht über die ersten Entwicklungsstadien hinaus gediehen ist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Lösung des Tuberkuloseproblems der Chemotherapie zufällt. Wenn auch bisher nach dieser Richtung noch nichts Greifbares vorliegt, so muß hervorgehoben werden, daß diese Seite der Frage auch nicht in großzügiger Weise bearbeitet worden ist.

Serumtherapie.

Die Wirkungen der tierischen Sera sind von sehr mannigfaltiger Art. Unsere Kenntnisse über Serumwirkungen sind heute so zahlreich, daß man nicht selten von der Serologie als einer besonderen Spezialwissenschaft spricht. In diesem Kapitel sollen aber nur ganz bestimmte Serumwirkungen besprochen werden. Wir haben es hier nicht mit der Serodiagnostik zu tun, welche aus dem Auftreten bestimmter Substanzen im Serum auf das Bestehen von Krankheitszuständen schließt. Wir vernachlässigen im Augenblick auch die prophylaktischen Wirkungen des Serums, welche Schutzimpfungen ermöglichen. Auch die direkten Einwirkungen der Sera auf Krankheitserreger und auf toxische Produkte der Mikroorganismen sollen hier nicht berücksichtigt werden. Hier soll auf Grund der experimentell ermittelten Tatsachen das engere Gebiet der eigentlichen Serumtherapie besprochen werden. Wir wollen also Beobachtungen zusammenstellen, welche man über Serumwirkungen bei kranken Tieren gesammelt hat.

Ganz genau werden wir jedoch diese Grenze nicht respektieren können. Wenn man ein Tier infiziert oder vergiftet hat, so ist es meistens zunächst nicht möglich, Krankheitssymptome bei den Tieren nachzuweisen. Das gelingt oft erst kurz vor dem Tode, da wir ja bei Tieren auf die Erkennung ziemlich grober Störungen angewiesen sind. Ebenso wie man aber beim Menschen oft mit Erfolg therapeutisch nur eingreifen kann, wenn die Krankheit nicht bereits den Organismus fast vollkommen vernichtet hat, so muß auch die experimentelle Therapie, speziell die Serumtherapie, die günstigen Einwirkungen auf die beginnenden Erkrankungen schon studieren. Für den Zweck der experimentellen Therapie, für das Eindringen in das Wesen der Heilwirkungen

wird es sogar zweckmäßig sein, schon die Wirkungen des Serums zu untersuchen, welche nach der Infektion resp. Intoxikation, aber vor dem Auftreten von Symptomen zu erzielen sind. Diese Ansicht stützt sich auf die experimentellen Erfahrungen, die wir bald vorführen werden, bassiert aber auch auf einer Überlegung über das Wesen der pathologischen Veränderungen des Organismus, welche zu Funktionsstörungen und Krankheitssymptomen führen. Wenn man nämlich ein Tier vergiftet und sich vergegenwärtigt, daß nun das Gift zu den Organen gelangt, so wird die krankhafte Veränderung der Organe zustandekommen, indem ganz allgemein eine Reihe physikalischer und chemischer Vorgänge sich abwickelt, die von der Norm abweichen. Wahrscheinlich beginnt der Zyklus dieser abnormen Vorgänge unmittelbar, nachdem das Gift in das Organ gelangt ist, bestimmt aber häufig viel früher, als Symptome einer Erkrankung sich bemerkbar machen. Denn Funktionsstörungen werden erst offenkundig werden, wenn die Störung einen gewissen Grad erreicht hat. Also diese Überlegung weist wohl darauf hin, daß auch vom theoretischen Standpunkt eine erste Grenze, von wann an es zweckmäßig wäre, die Einwirkung therapeutischer Agentien zu studieren, sich nicht streng ziehen läßt.

Über die Frage nach der Natur der Heilsera können wir hier kurz hinweggehen. Man stellt z. B. ein Diphtherieheilserum dar, indem man einem Tier (Pferd, Kaninchen usw.) steigende Mengen der Stoffwechselprodukte, die von den Bazillen in die Nährbouillon abgeschieden werden, subkutan injiziert. Man beginnt mit ganz kleinen Dosen, die die Tiere nur krank machen, aber nicht töten. Haben sich die Tiere von der Injektion erholt, so würde dieselbe Dosis von ihnen ohne Reaktion vertragen werden. Man steigert nun immer wieder die Injektionsmenge, bis man allmählich ziemlich große Giftdosen reaktionslos einspritzen kann.

Entnimmt man nun diesen Immuntieren Blut und gewinnt aus dem Blut das Serum, so kann man in diesem Serum sogenanntes Antitoxin nachweisen. Darunter versteht man, daß das Serum beim Mischen mit dem betreffenden Gift dieses Toxin so entgiftet, daß man das Gemisch ohne jeden direkten Schaden Tieren einspritzen kann. Je anhaltender man das

serumspendende Tier immunisiert, desto geringere Serumdosen sind imstande, die gleiche Toxindosis beim Mischen zu entgiften. Die Substanz im Serum, der man diese Toxinneutralisation zuschreibt, nennt man Antitoxin.

Wenn also von einem Serum 1 ccm dieselbe Wirkung auf eine Toxinmenge ausübt, wie von einem anderen 100 ccm, dann sagt man, daß sein Antitoxingehalt 100mal größer ist als der des anderen Serums. Es ist schon a priori sehr wahrscheinlich, daß der Heilwert eines Serums der Größe seines Antitoxingehaltes parallel gehen wird. In der Tat hat Ehrlich für diese Annahme gegenüber anderen Anschauungen gewichtige Gründe beigebracht. Diese Frage hat große Bedeutung für die praktische Serumprüfung, auf die wir hier nicht eingehen können.

Aber auch bei der Schilderung der therapeutischen Versuche, die zu diesem Punkt nicht Stellung nehmen wollen und können, werden wir erkennen, daß die antitoxinreicheren Sera auch größere therapeutische Effekte ausüben.

Beginnen wir mit dem klassischen Beispiel der Serumtherapie, der Serumbehandlung der Diphtherie. Als die Serumbehandlung beim Menschen eingeführt wurde, waren kaum wirkliche Beweise für die Wirksamkeit des Serums im Tierversuch vorhanden. Allerdings wußte man, daß die vorherige subkutane Einspritzung von Serum die nachfolgende Toxinvergiftung verhindert.

Ebenso wird ja bekanntlich das Diphtheriegift entgiftet durch Mischen mit Heilserum. Nach diesen Befunden war es sehr wahrscheinlich, daß dem Serum auch eine direkte Heilwirkung zukommt. Jedoch nur ganz wenige und unvollkommene Versuche waren damals bereits in einer Anordnung angestellt worden, daß man direkt den Verlauf einer experimentell hervorgerufenen Infektion mit Diphtheriebazillen oder einer Intoxikation mit dem Diphtherietoxin unter dem Einfluß des Heilserums studierte. Derartige therapeutische Versuche wurden dann in Ehrlichs Laboratorium von Doenitz ausgeführt. Aber erst in den letzten Jahren hat F. Meyer die Frage eingehend studiert.

Meyer[1]) vergiftete Versuchstiere mit Diphtheriegift und

[1]) Beiträge zur Diphtherievergiftung und ihrer Behandlung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60 (1909).

beobachtete dann, welchen Einfluß auf den Ablauf der Vergiftungserscheinungen therapeutische Eingriffe, insbesondere die Zufuhr von Heilserum, ausüben. Die Toxinlösung, mit der die Versuche ausgeführt wurden, war in der Art hergestellt worden, daß eine Bouillonkultur von Diphtheriebazillen durch Toluol abgetötet wurde. Von dieser Bouillon, die die giftigen Stoffwechselprodukte der Bazillen enthielt, tötete 0,01 g ein Kaninchen in 48 Stunden, wenn man es dem Tier unter die Haut spritzte. Bei intravenöser Injektion starben die Tiere erst nach 3—4 Tagen. Von diesem Gift wurden den Kaninchen 0,01—0,06 g injiziert, und zwar wurden möglichst Tiere von 2 kg Gewicht verwandt. Dadurch war es möglich, Fehler zu vermeiden, die bei der Beurteilung der Resultate durch Gewichtsunterschiede der Versuchstiere hätten entstehen können.

Nach einer derartigen Giftinjektion zeigt ein Kaninchen zunächst keine der Beobachtung zugängliche Krankheitssymptome. Nach 24 Stunden aber oder auch etwas später beginnt, wie Meyer in Übereinstimmung mit anderen Autoren fand, der Blutdruck der Versuchstiere zu sinken. Der Blutdruck nimmt dann ziemlich kontinuierlich bis zum Tode ab. Diese Tatsache wollen wir uns zunächst durch ein Meyersches Versuchsbeispiel veranschaulichen.

Kaninchen, Gewicht 2050 g, erhält

am 13. III. 0,03 Toxin subkutan, Druck 98,
„ 14. „ „ 80.
„ 15. „ „ 55.
Tod in der Nacht vom 15. III. zum 16. III.

Zunächst sind die Tiere noch munter und haben keinerlei Gewichtsverlust. Erst 20 Stunden vor dem Tode beginnt eine starke Pulsbeschleunigung, die kurz vor dem Tode in Pulsverlangsamung übergeht. Die Haare werden struppig, die Haltung ist eine auffallend ruhige, zusammengeduckte, die Augen bleiben halb geschlossen. Die Respirationszahl fängt an zu steigen und erreicht doppelt so große Werte als normal. 2 Stunden vor dem Ende legen sich die Tiere auf die Seite und beginnen zu taumeln, bis, häufig unter Krämpfen und Schreien, unter stockender Respiration und sinkender Pulsfrequenz, der Tod eintritt.

Es wurde nun geprüft, ob man durch Behandlung mit Heilserum diesen klinischen Symptomenkomplex im Sinne der Heilung beeinflussen kann. Eine Hebung des schon gesunkenen Blutdrucks, also eine Heilung der bereits manifest gewordenen Vergiftung, gelingt nicht. Daran ändert sich auch nichts, wenn man sehr große Dosen des Heilserums anwendet. Dieses Resultat stimmt mit früheren Beobachtungen von Doenitz durchaus überein. Dieser Forscher hat zwar nicht das Verhalten des Kreislaufs bei der Diphtherievergiftung der Versuchstiere untersucht. Aber Doenitz hat sich doch davon überzeugt, daß nur bald nach der Vergiftung, und früher als Krankheitserscheinungen bemerkbar sind, das Heilserum einen günstigen Einfluß zeigt. Wiederum wollen wir den Sachverhalt durch einen Versuch Meyers erläutern:

13. II. Kan., Gew. 2010 g, erhält intravenös 0,02 ccm Toxin. Vormittags 11 Uhr Blutdruck 106 mm.

14. II. Nachmittags 5 „ „ 80 „

Das Tier erhält 3000 Antitoxineinheiten, das ist eine Dosis, die das zugeführte Toxin im Reagensglas 400mal neutralisieren könnte.

15. II. Morgens Blutdruck 50 mm.
Abends tritt der Tod ein.

Wird aber mit der Serumbehandlung begonnen, bevor die ohne Behandlung später bestimmt eintretende Blutdrucksenkung begonnen hat, so kann man die Blutdrucksenkung hinausschieben und damit das Leben der Versuchstiere verlängern, bei genügend großen Dosen und frühzeitigem Beginn der Behandlung aber die Senkung und den Tod ganz verhindern.

3 Kaninchen erhalten am 6. III. je 0,03 ccm Toxin intravenös.

Kaninchen A wird nicht mit Serum behandelt, sein Blutdruck beträgt nach 24 Stunden 64, es stirbt nach 40 Stunden.

Kaninchen B erhält nach 1 Stunde 1 Antitoxineinheit Serum, sein Blutdruck beträgt nach 24 Stunden 80, es stirbt nach 71 Stunden.

Kaninchen C erhält nach 1 Stunde 400 Antitoxineinheiten Serum, sein Blutdruck beträgt nach 24 Stunden 110, es bleibt am Leben.

Eine Reihe von Faktoren müssen zusammenwirken, um eine Heilung der Diphtherievergiftung zu ermöglichen. Wie schon vor Jahren Doenitz in Ehrlichs Laboratorium gezeigt hatte, wird die Heilung immer schwieriger, wenn die Größe der Toxindosis steigt. Ferner kommt in Frage, ob man das Gift intravenös verabfolgt oder subkutan. Bei intravenöser Zufuhr muß die Therapie bald einsetzen, wenn sie nicht versagen soll, bei subkutaner kann die Therapie noch ziemlich lange Erfolg haben. Endlich kann man mit derselben Serumdosis bei intravenöser Applikation viel mehr erreichen, als bei subkutaner Darreichung.

Würde man in den geschilderten Versuchen die Senkung des Blutdrucks als Indikator dafür nehmen, daß die Giftzufuhr schon zur Vergiftung geführt hat, so müßte man schließen, daß das Heilserum bei wirklich eingetretener Vergiftung keinen Nutzen mehr stiften kann. In der Tat aber werden die Organe auch schon vor dem Herabsinken des Blutdrucks geschädigt, und so handelt es sich bei der Serumwirkung nicht nur um einen Giftschutz, vielmehr bis zu einem gewissen Grade um eine wirkliche Heilung. Natürlich wäre es aber wünschenswert, auch noch auf der Höhe der Vergiftung Heilwirkungen erzielen und den gesunkenen Blutdruck wieder heben zu können. Das gelingt nicht mit Serum, aber — wenn auch unvollkommen — mit Adrenalin, dem blutdrucksteigernden Agens der Nebenniere. Nach Beobachtungen von Meyer konnten Tiere wenigstens vorübergehend wesentlich gebessert werden.[1])

Auch bei der Vergiftung mit dem Toxin der Tetanusbazillen ist eine Heilung durch das Serum immunisierter Tiere, also durch das Antitoxin, nur möglich, wenn die Serumbehandlung bald nach der Gifteinverleibung beginnt. H. Meyer und Ransom[2]) haben in sehr interessanten Versuchen die Bedingungen der Heilwirkung des Tetanus-Antitoxins studiert. Aus ihren Beobachtungen ergaben sich zunächst die beiden wichtigen Tatsachen, daß das Gift von der Injektionsstelle unter der Haut zum Zentralnervensystem auf dem Nervenwege wandert und nicht auf dem Blutwege. Gelangt Tetanusgift ins Blut,

[1]) Näheres vgl. S. 161.

[2]) Untersuchungen über den Tetanus. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 49 (1903).

so wird es von hier aus erst an die peripheren Nerven abgegeben, die es dann zu den Zentren transportieren. Andererseits kann Antitoxin nicht ins Zentralnervensystem eintreten. Eine Heilserumwirkung ist also nur so lange möglich, wie das Antitoxin das Toxin im Blute oder im peripheren Nerven abfangen kann. H. Meyer und Ransom haben nun experimentell versucht, ob man die Wanderung des Giftes von der Injektionsstelle zum Zentralnervensystem verhindern kann, indem man in den Nerven Antitoxin einspritzt, so dem Toxin den Zutritt zum Zentrum versperrt und den Ausbruch des Tetanus verhütet. Diese Versuche waren insofern begründet, als die Wanderung des Toxins im Nerven ziemlich langsam erfolgt und der tetanische Krampf erst durch die Affizierung des Zentrums durch das Gift ausgelöst wird.

Wir geben zunächst ein Beispiel aus der Arbeit von Meyer und Ransom, das zeigt, daß Antitoxininjektion in den Nerven längere Zeit das betreffende Nervengebiet des Tieres vor der Intoxikation schützt:

22. II. Hund von 21,5 kg erhält Tetanusserum in den linken N. ischiadicus; der Nadelstich in der Nervenscheide wird mit Kollodium verklebt und der Nerv etwa 2 cm ober- und unterhalb davon in Paraffin eingeschmolzen und mit Goldschlägerhaut umwickelt, um einen Übertritt von Antitoxin aus dem Nerven in die allgemeine Zirkulation zu verhüten. Gleich darauf am rechten Vorderbein und linken Hinterbein subkutan eine gleiche Menge Toxin.

23. und 24. II. Keine Erscheinungen.

25. II. Rechter Vorderfuß tetanisch, linkes Hinterbein frei.

26., 27., 28. II. Ebenso.

1. III. Das linke Hinterbein zeigt im Tibiotarsalgelenk eine geringe Steifigkeit.

5. III. Rechtes Vorderbein nach wie vor ganz starr. Linkes Hinterbein jetzt auch deutlich, wenn auch nicht maximal tetanisch.

Da das Antitoxin von den Nerven nicht festgehalten wird, so erklärt sich nach Meyer und Ransom die Tatsache, daß auch in dem geschützten Bein nach etwa 10 Tagen noch ein mäßiger Tetanus eintrat, damit, daß von der Peripherie her

ein langsamer Nachschub von Giftresten stattfand, die schließlich den Nervenweg wieder frei fanden.

Bei geeigneter Versuchsanordnung gelang es auch, bestimmte Nervengebiete vor der Vergiftung zu bewahren, selbst wenn das Gift durch intravenöse Injektion im Gesamtorganismus verteilt wurde.

19. II. Katze von 1700 g erhält 10 Uhr 30 Minuten vorm. in die Vena jugularis Tetanustoxinlösung in sechsfach tödlicher Dosis. Nachmittags 4 Uhr bis 4 Uhr 30 Minuten werden in Äthernarkose die Nervi femorales und ischiadici freigelegt und Tetanusserum in die Nerven injiziert.

20. II. 11 Uhr: Katze munter, keine Lähmung, kein Tetanus. 8 Uhr abends: Das linke Karpo-Metacarpalgelenk ist steif. Sonst nichts.

21. II. vorm. Das linke Vorderbein ist tetanisch, das rechte beginnt es zu werden. Die Hinterbeine frei.

Mittags: Halsmuskeln, namentlich rechts, tetanisch. Das rechte Vorderbein wie das linke fast ganz steif. Die beiden Hinterbeine ganz frei, so daß die Katze sich mit ihnen vorwärts schieben kann.

Abends 6 Uhr. Kopf nach rechts fixiert. Rücken- und Bauchmuskeln steif. Beide Vorderbeine starr ausgestreckt. Hinterbeine frei. Allgemeine Reflexerregbarkeit nicht wesentlich gesteigert.

Mitternacht: Katze atmet sehr schnell; Hinterbeine frei, die Katze zieht sie an und setzt sich darauf. Vorne ganz steif.

22. II. Morgens 8 Uhr: Tot gefunden, noch warm. Kopf stark zurückgezogen, Vorderbeine steif nach vorne gestreckt, Hinterbeine in halber Flexion. Muskulatur des Halses, Rückens, der Vorderbeine fühlt sich hart und steif an, die der Hinterbeine weicher. Maximale Totenstarre im ganzen Vordertier, im Hintertier durch geringe Gewalt zu überwinden.

In diesem Versuche ist also nach intravenöser tödlicher Vergiftung durch die Antitoxinsperrung der beiden Hauptnerven der Hinterbeine das ihnen entsprechende Muskelgebiet von der Vergiftung freigehalten worden. Es genügt also nicht, daß Antitoxin im Körper ist, um einem Organismus im Kampfe gegen das Toxin zu helfen. Notwendig ist, daß es an ge-

eignetem Posten bereit steht, um das Gift auf seinem Angriffswege abzufangen.

Im allgemeinen gewinnt man immer den Eindruck, daß es sehr schwer ist, eine Zelle vor den schädlichen Wirkungen eines Toxins noch zu retten, wenn das Gift bereits von der Zelle aufgenommen worden ist. Jedoch scheint es, als ob es auch hier auf die quantitativen Bedingungen ankommt. Wenigstens hat Madsen[1]) Experimente gemacht, die für eine Antitoxinwirkung gegenüber Gift, das schon mehr oder weniger fest von der Zelle fixiert ist, zu sprechen scheinen. Madsen behandelte rote Blutkörperchen mit Tetanusgiftbouillon. In dieser Giftlösung befindet sich neben dem eigentlichen Toxin, das auf das Nervensystem einwirkt, eine hämolytische Substanz, das Tetanolysin. Dieses Tetanolysin zerstört die roten Blutkörperchen erst nach Ablauf einer Inkubationszeit. Innerhalb dieser Frist behandelte Madsen die mit dem Lysin vergifteten Zellen mit dem durch Immunisierung gewonnenen antilytischen Serum. Es zeigte sich, daß bei genügend großer Antilysindosis die Zellen nicht zerstört wurden, auch wenn bereits eine für die Zellen tödliche Dosis nach dem Ausfall von Kontrollversuchen von den Zellen aufgenommen war.

Man hat zwar den Wirkungen der Immunsera gegenüber den Bakteriengiften zunächst die Aufmerksamkeit zugewandt. Aber allmählich hat man gefunden, daß bei der Immunisierung gegen sehr viele Stoffe der Tier- und Pflanzenwelt Antikörper im Serum auftreten, so auch bei der Immunisierung gegen die so heftig wirkenden Gifte der Schlangen. Auch das so gewonnene Heilserum eignet sich zu therapeutischem Gebrauch, wie insbesonders aus den zahlreichen Versuchen Calmettes[2]) hervorgeht. Wieder ein Beispiel: Ein Hund von 12 kg wird mit 0,009 g Kobragift geimpft. Die Kontrolltiere gehen nach 5—7 Stunden ein. das Versuchstier wird völlig wieder hergestellt, wenn man ihm zwei Stunden nach der Impfung 10 ccm Heilserum einspritzt. Wartet man drei Stunden, so sind bereits 20 ccm erforderlich.

---

[1]) Über Heilversuche im Reagensglas. Zeitschr. für Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 32 (1899).

[2]) Über Antitoxine der Schlangengifte. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Jena 1908.

Nach mehr als drei Stunden ist es nicht mehr möglich, das Tier zu retten.

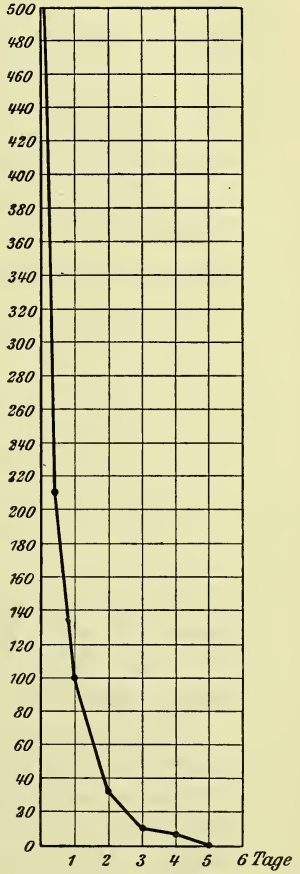
Calmette gewinnt sein Serum durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit Kobragift. Das Serum ist im wesentlichen nur bei der Vergiftung mit Kobragift wirksam. Für praktische Zwecke ist es aber wünschenswert, polyvalente Schlangengiftsera zur Verfügung zu haben, die gegen die Gifte verschiedener Schlangen wirksam sind. Max Krause[1]) hat nun Kaninchen und Eseln abwechselnd Viperngift und Natterngift eingespritzt und so ein Serum erhalten, das die Vergiftung mit beiden Toxinen heilt. Krause spritzte z. B. zwei Kaninchen je 3 ccm Serum ein, von denen das eine vorher die dreifach tödliche Dosis Viperngift, das andere die dreifach tödliche Dosis Natterngift erhalten hatte. Bei beiden hatten sich schon vor dem Einspritzen des Serums starke Krankheitserscheinungen bemerkbar gemacht. Etwa eine Stunde nach dem Einspritzen des Serums waren beide Tiere wieder munter, während zwei Kontrolltiere, die die gleichen Dosen Gift in derselben Weise erhalten hatten, in etwa 60 Minuten starben.

Wir haben uns bisher fast vollkommen darauf beschränkt, den Heilerfolg des Serums zu prüfen. Für die experimentelle Therapie besteht aber noch die besondere Aufgabe, Untersuchungen darüber anzustellen, auf welche Weise das Serum am besten dem Organismus zugeführt wird. Wenn man nun auch noch so voraussetzungslos die Serumwirkung studiert, so muß es doch von Interesse sein, bei welcher Methode der Serumbehandlung es am schnellsten und sichersten gelingt, möglichst viel Antitoxin im Serum des Tieres anzureichern. Denn wenn es auch möglich ist, daß die Antikörper einen Teil ihrer Leistung und vielleicht den wichtigsten in den Organen zu erfüllen haben, wenn auch Meyer und Ransom besonders für das Antitoxin des Tetanusgiftes seine Hauptfunktion im peripheren Nerven suchten, so wird doch der Übergang der Antikörper ins Blutserum der zu heilenden Tiere von ausschlaggebender Bedeutung sein. Denn das Blutserum ist das Vehikel, das die wirksamen Stoffe an den Ort, z. B. an den

[1]) Verfahren zur Gewinnung eines polyvalenten Schlangengiftserums. Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experimentelle Therapie. Referatenteil Bd. II (1910), S. 451.

peripheren Nerven bringt, an welchem sie Reaktionen ausführen sollen.

Levin[1]) hat im Laboratorium von Madsen über diese Frage sehr instruktive Versuche angestellt. Man kann einem Individuum das Heilserum sehr verschieden beibringen. Der Weg durch den Magendarmkanal scheint fast nur bei Säuglingen der ersten Lebenstage rationell zu sein. Die Einführung in den Zerebrospinalkanal scheint kaum Vorzüge zu besitzen, zumal nach Untersuchungen von Ransom die Antikörper von hier auch nicht direkt in das Zentralnervensystem eindringen, sondern ins Serum übertreten. Praktisch bleibt also übrig die intravenöse Seruminjektion, die subkutane und die intramuskuläre Zuführung des Serums. Kommt es darauf an, möglichst schnell dem Serum einen hohen Antikörpergehalt zu verschaffen, so gelingt das am ehesten bei der intravenösen Injektion. Mit einer einmaligen intravenösen Injektion kann man sehr rasch hohe Antikörperwerte im Serum erzielen. Aber das Antitoxin verschwindet sehr rasch aus der Blutbahn. Die nebenstehende Kurve aus Levins Arbeit zeigt das sehr anschaulich an einem Kaninchenversuch. Dem Tier wurden 40 ccm eines Ziegenserums intravenös injiziert, welches einen agglutinierenden Antikörper gegen das Bakterium coli enthielt.



Die Kurve zeigt deutlich, daß schon am ersten Tage nach der Einspritzung von den zugeführten 500 Antikörpereinheiten kaum etwas mehr als 200 noch im Blute nachweisbar waren, am 5. Tage waren

[1]) Über passive Immunität. Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie Bd. 1 (1908).

auch die letzten Reste des Antikörpers aus dem Blute verschwunden.

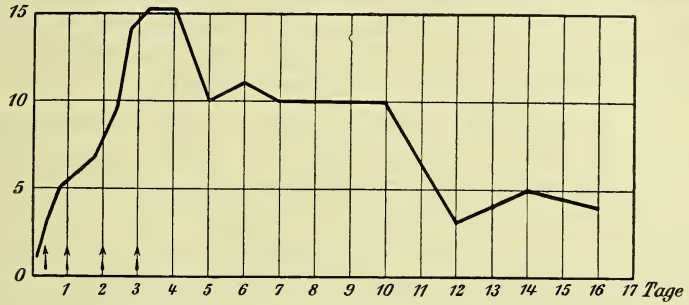
Aber selbst im Beginn, nachdem eben der Antikörper intravenös eingespritzt worden ist, zu einer Zeit also, in der noch die Antitoxinkonzentration im Serum am höchsten ist, findet man doch nur einen Bruchteil der Antikörper im Serum wieder. Offenbar wird also ein Teil entweder gleich ausgeschieden oder in Organen deponiert. Wenn Levin Kaninchen eine Anzahl Kubikzentimeter des Antikörper enthaltenden Ziegenserums intravenös einspritzte, so war der höchste Antikörpergehalt wechselnd, aber immer kleiner, als er hätte sein müssen, wenn die Antikörper in nachweisbarer Form im Serum quantitativ bleiben würden.

Kaninchen 1 erhielt 10 ccm, sollte 444 Einheiten pro ccm erreichen, erreichte aber nur 220 = 50 Proz.
„ 2 „ 20 „ „ 888 Einheiten erreichen, erreichte nur 60 = 7 Proz.
„ 3 „ 20 „ „ 888 Einheiten erreichen, erreichte nur 120 = 14 Proz.
„ 4 „ 40 „ „ 1776 Einheiten erreichen, erreichte nur 290 = 16 Proz.
„ 5 „ 40 „ „ 1776 Einheiten erreichen, erreichte nur 500 = 28 Proz.

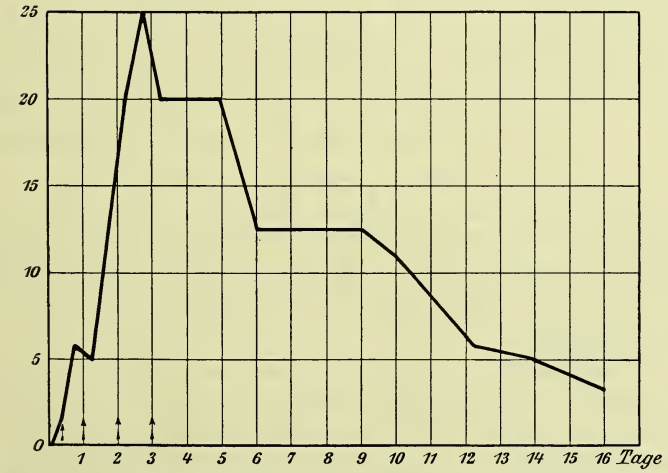
Es scheint, daß Antikörper, die in homologem Serum (also z. B. einer Ziege in Ziegenserum) beigebracht werden, länger im Serum des Tieres verweilen, als heterolog eingespritzte Antikörper (z. B. Ziegenserum bei Kaninchen).

Bei der subkutanen und intramuskulären Serumapplikation, die in der Praxis oft die intravenöse ersetzen müssen, werden die Antikörper viel langsamer resorbiert als bei der intravenösen. Das Maximum wird erst ungefähr am 3. Tage erreicht und ist bedeutend geringer als was man erreichen würde, wenn man das Serum direkt in den Kreislauf eingeführt hätte. Von Bedeutung ist nun, daß das Maximum bei der intramuskulären Therapie viel rascher erreicht wird als bei der subkutanen Zufuhr. Wenn man bedenkt, wie oft bei der Serumtherapie alles auf schnelle Hilfe ankommt, wird man aus den Kurven entnehmen, wie experimentell gut begründet Morgen-

roths Vorschlag ist, bei der Diphtheriebehandlung die subkutane Diphtherieserumbehandlung durch die intramuskuläre zu ersetzen.



10 ccm Coliagglutininserum 4mal subkutan injiziert.



10 ccm Coliagglutininserum 4mal intramuskulär injiziert.

Eine sehr wichtige Tatsache, die wir aus Levins Versuchen für die Praxis lernen können, ist in den großen individuellen Schwankungen des Übertritts der Antikörper ins Blutserum zu sehen. Wenn Levin dieselbe Menge ein und desselben Serums möglichst gleichartigen Tieren auf die gleiche Art und Weise applizierte, so gelang es keineswegs, immer übereinstimmende Antitoxinwerte im Serum zu erhalten. Und

das bei ganz gesundem, also doch verhältnismäßig gleichartigem Tiermaterial. Wieviel mehr muß man bei der Behandlung Kranker darauf gefaßt sein, individuelle Unterschiede in der Reaktion anzutreffen, da hier noch die Variationsbreite des augenblicklichen Krankheitszustandes hinzukommt, da ferner der Heilerfolg ein bei weitem komplizierteres Reaktionskriterium als die Antikörperquantität im Serum bedeutet.

Gewiß kann man schon aus den bisherigen Ausführungen entnehmen, daß die Serumtherapie bei akuten Erkrankungen ihre Schwierigkeiten und ihre scharf gezogenen Grenzen hat. Beides wird aber noch erheblich verstärkt, wenn die Serumtherapie bei chronischen Erkrankungen, die häufige Seruminjektionen erfordern würden, eingreifen soll. Ähnlich liegt es, wenn dasselbe Individuum im Laufe der Jahre mehrfach wegen einer akuten Erkrankung mit Serum behandelt werden soll. In diesen Fällen muß man die sog. Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie beachten, die neuerdings eifrig studiert worden ist. Bekanntlich vertragen nämlich Tiere eine an sich völlig harmlose Seruminjektion nicht, wenn sie vor längerer Zeit schon einmal mit Serum und zwar auch mit minimalen Serumquantitäten vorbehandelt waren. Besonders überempfindlich erweisen sich Meerschweinchen, an denen deswegen diese Phänomene sehr eifrig studiert worden sind. Keineswegs aber beschränkt sich die Anaphylaxie auf wenige Spezies, und auch der Mensch macht hier keine Ausnahme. Auch er ist der „Serumkrankheit" ausgesetzt.

In diesem Buche können wir auf den Mechanismus der Anaphylaxie nicht eingehen. Wir wollen hier nur die Wege andeuten, die man einschlagen kann, um den Gefahren der Überempfindlichkeit zu entgehen. Zwei prinzipielle Verfahren werden wir besprechen. Zunächst hat Besredka[1]) gefunden und andere Autoren haben seine Angaben bestätigt, daß die zweite Serumeinführung, der anaphylaktische Chok, gut vertragen wird, wenn das Serum den Meerschweinchen in Äthernarkose beigebracht wird, während die Kontrolltiere dem Eingriff erliegen. Jedenfalls kann man aus diesen Versuchen er-

[1]) Comment peut-on combattre l'anaphylaxie? Annal. de l'Institut Pasteur 1907.

sehen, daß es nicht ausgeschlossen ist, eine etwa notwendige Serumbehandlung durch medikamentöse Unterstützung zu ermöglichen.

Der andere Weg, den man einschlagen kann, ist neuerdings von Ascoli[1]) betreten worden. Aus den Experimenten über die Anaphylaxie geht hervor, daß ein Meerschweinchen nicht deswegen stirbt, weil man ihm zum zweitenmal Diphtherieantitoxin injiziert, sondern deswegen, weil man bei ihm die Pferdeseruminjektion wiederholt. Die Überempfindlichkeit richtet sich gegen die normalen Bestandteile des eingespritzten Serums. Und sie ist, wie aus zahlreichen Beobachtungen klar hervorgeht, sehr spezifisch. Wenn also ein Meerschweinchen mit Pferdeserum vorbehandelt war, so ist es nur überempfindlich gegen Pferdeserum, aber nicht gegen Hammelserum. Da man nun z. B. gegen das Diphtherietoxin die verschiedensten Tiere immunisieren kann, so schlägt Ascoli[1]) mit guten Gründen vor, zur Vermeidung der Anaphylaxie eine notwendige Reinjektion mit dem Serum von Hammeln vorzunehmen, die gegen das Diphtherietoxin immunisiert waren. Vier Tabellen aus Ascolis Arbeit beweisen das durchaus.

Tabelle Ia.

Retrookuläre und intrazerebrale Einspritzung von aus Pferden gewonnenem Diphtherieserum bei gegen Pferdeserum anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen (Meerschweinchen, die zur Wertbestimmung des aus Pferden gewonnenen Diphtherieserums gedient hatten).

Erklärung der Zeichen: +++ äußerst schwere anaphylaktische Erscheinungen, die Tiere ringen mit dem Tode; ++ ausgesprochene Anaphylaxie (starkes Jucken, Unruhe, Sträuben der Haare); + leicht anaphylaktische Erscheinungen; 0 keine Anzeichen von Anaphylaxie.

Zeitabstand zwischen der Einspritzung des Pferdeserums und der Reinjektion	Bei der Reinjektion verwendete Serummenge	Einführungsart	Anaphylaktische Erscheinungen	Bemerkungen
14 Tage	0,2 ccm	retrookulär	+++	stirbt
15 „	0,2 „	„	++	lebt
15 „	0,2 „	„	+++	stirbt
16 „	0,2 „	„	+++	lebt
14 „	0,2 „	„	+++	„

[1]) Anallergische Sera, Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Bd. VI (1910).

Zeitabstand zwischen der Einspritzung des Pferdeserums und der Reinjektion	Bei der Reinjektion verwendete Serummenge	Einführungsart	Anaphylaktische Erscheinungen	Bemerkungen
15 Tage	0,2 ccm	retrookulär	++	lebt
17 „	0,2 „	intrazerebral	+++	„
21 „	0,2 „	„	+++	stirbt
15 „	0,2 „	„	+++	lebt
20 „	0,2 „	retrookulär	++	„
20 „	0,2 „	„	+++	„
14 „	0,2 „	intrazerebral	++	„
14 „	0,2 „	„	+++	stirbt
75 „	0,2 „	„	+++	„
75 „	0,2 „	„	+++	„
70 „	0,2 „	„	+++	lebt
70 „	0,2 „	„	+++	stirbt
70 „	0,2 „	„	+++	lebt
70 „	0,2 „	„	+++	stirbt
20 „	0,2 „	„	+++	„
20 „	0,2 „	„	+++	lebt
20 „	0,2 „	„	+++	„
20 „	0,2 „	„	+++	stirbt
21 „	0,2 „	„	+++	lebt
21 „	0,2 „	„	+++	stirbt
21 „	0,2 „	„	+++	„
21 „	0,2 „	„	+++	„

Tabelle Ib.

Retrookuläre oder intrazerebrale Einspritzung von aus Schafen gewonnenem Diphtherieserum bei gegen Pferdeserum anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen (Meerschweinchen, die zur Wertbestimmung eines aus Pferden gewonnenen Diphtherieserums gedient hatten).

Erklärung der Zeichen s. Tabelle Ia.

Zeitabstand zwischen der Einspritzung des Pferdeserums u. der Reinjektion	Bei der Reinjektion verwendete Serummenge	Einführungsart	Anaphylaktische Erscheinungen	Bemerkungen
16 Tage	0,4 ccm	retrookulär	0	nach 6 h wird ins andere Auge 1 ccm Diphtherieserum vom Pferde eingespritzt. Anaphylaxie +++.
16 „	0,4 „	„	0	desgl.
15 „	0,2 „	„	0	nach 6 h werden ins andere Auge 0,2 ccm Diphtherieserum vom Pferde eingespritzt. Anaphylaxie +.

Zeitabstand zwischen der Einspritzung des Pferdeserums u. der Reinjektion	Bei der Reinjektion verwendete Serummenge	Einführungsart	Anaphylaktische Erscheinungen	Bemerkungen
15 Tage	0,2 ccm	retrookulär	0	nach 6 h werden ins andere Auge 0,2 ccm Diphtherieserum vom Pferde eingespritzt. Anaphylaxie +++, stirbt.
14 „	0,2 „	„	0	nach $^1/_2$ h werden ins andere Auge 0,2 ccm Diphtherieserum vom Pferde eingespritzt. Anaphylaxie +++, stirbt.
15 „	0,2 „	„	0	nach 15 h werden ins andere Auge 0,2 ccm Diphtherieserum vom Pferde eingespritzt. Anaphylaxie ++, lebt.
14 „	0,2 „	„	0	desgl.
21 „	0,4 „	„	0	nach 6 h wird ins andere Auge 1 ccm Diphtherieserum vom Pferde eingespritzt. Anaphylaxie +++, stirbt.
16 „	0,5 „	intrazerebral	0	nach $^1/_2$ h wird $^1/_2$ ccm Diphtherieserum vom Schafe eingespritzt, leichte, vorübergehende Unruhe, lebt.
17 „	0,5	„	0	desgl.
16 „	0,25 „	„	0	„
17 „	0,25 „	„	0	„
16 „	0,15 „	„	0	„
75 „	0,25 „	„	0	Symptome von leichtem, vorübergehendem Gehirndrucke, lebt.
75 „	0,25 „	„	0	desgl.
14 „	0,25 „	„	0	„
37 „	0,25 „	„	0	„
70 „	0,20 „	„	0	„
70 „	0,20 „	„	0	„
70 „	0,20 „	„	0	Marasmus, stirbt.
28 „	0,25 „	„	0	leichte Symptome vorübergehenden Gehirndrucks, lebt.
20 „	0,25 „	„	0	desgl.
20 „	0,25 „	„	0	„
20 „	0,25 „	„	0	„
21 „	0,25 „	„	0	„
21 „	0,25 „	„	0	„
21 „	0,25 „	„	0	„
21 „	0,25 „	„	0	„
23 „	0,25 „	„	0	„
19 „	0,25 „	„	0	„

Tabelle IIa.

Retrookuläre und intrazerebrale Reinjektion von Schafserum bei mit Schafserum anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen (zum Teil Meerschweinchen, die zur Wertbestimmung eines aus Schafen gewonnenen Diphtherieserums gedient hatten).

Die Bedeutung der Zeichen ist dieselbe wie in den vorangegangenen Tabellen.

Zeitabstand zwischen der Einführung des Schafserums und der Reinjektion	Bei der Reinjektion verwendete Serummenge	Einführungsart	Anaphylaxie	Bemerkungen
14 Tage	0,2 ccm	retrookulär	+++	lebt
14 „	0,2 „	„	+++	„
15 „	0,5 „	intrazerebral	+++	stirbt
15 „	0,5 „	„	+++	„
15 „	0,5 „	„	+++	lebt
20 „	0,5 „	retrookulär	+++	„
20 „	0,5 „	„	+++	„
20 „	0,5 „	„	+++	stirbt
20 „	0,5 „	„	+++	lebt

Tabelle IIb.

Retrookuläre oder intrazerebrale Reinjektion von Pferdeserum bei gegen Schafserum anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen.

Die Bedeutung der Zeichen ist dieselbe wie in den vorangegangenen Tabellen.

Zeitabstand zwischen der Einführung des Schafserums u. der Reinjektion	Bei der Reinjektion verwendete Serummenge	Einführungsart	Anaphylaxie	Bemerkungen
16 Tage	0,2 ccm	retro-okulär	0	lebt
14 „	0,2 „	„	0	nach 15′ werden ins andere Auge 0,2 ccm Diphtherieserum vom Schaf eingeführt. Anaphylaxie +++, stirbt
14 „	0,2 „	„	0	lebt
14 „	0,2 „	„	0	„
14 „	0,2 „	„	0	„
14 „	0,2 „	„	0	nach 15′ werden ins andere Auge 0,9 ccm Diphtherieserum vom Schaf eingespritzt. Anaphylaxie +++
14 „	0,2 „	„	0	desgl.
14 „	0,2 „	„	0	„

Zeitabstand zwischen der Einführung des Schafserums u. der Reinjektion	Bei der Reinjektion verwendete Serummenge	Einführungsart	Anaphylaxie	Bemerkungen
14 Tage	0,2 ccm	retro-okulär	0	nach 15′ werden ins andere Auge 0,9 ccm Diphtherieserum vom Schaf eingespritzt. Anaphylaxie +++
14 „	0,2 „	„	0	desgl.
14 „	0,2 „	„	0	„
14 „	0,5 „	„	0	nach 5 h werden ins andere Auge 0,3 ccm Diphtherieserum vom Schaf eingespritzt. Anaphyl. +++, stirbt
14 „	0,5 „	„	0	desgl.
14 „	0,5 „	„	0	„
14 „	0,5 „	„	0	„
15 „	0,5 „	intra-zerebral	0	lebt
15 „	0,5 „	„	0	„
15 „	0,5 „	„	0	„

Chemotherapie.

Mit der Bezeichnung „Chemotherapie" umfassen wir nicht das weite Gebiet, dem eigentlich dieser Name zukommen würde. Man könnte daran denken, alle heilenden Einflüsse, die bei Krankheiten durch chemische Substanzen ausgeübt werden, als Chemotherapie zusammenzufassen. Dann würde aber die Chemotherapie ein sehr dehnbarer Begriff sein, der das ganze Gebiet der Pharmakotherapie mit einschließen würde. Streng genommen würde aber überhaupt ein großer Teil aller Heilfaktoren in Betracht kommen, da naturgemäß auch die Wirkung von Antitoxinen usw. eine chemische ist. Während aber die Heilmittel, die in der eigentlichen Pharmakotherapie berücksichtigt werden, durch günstige Beeinflussung der Körperfunktionen ihre Wirkung entfalten, besprechen wir in der Chemotherapie die Heilung der Krankheiten, die durch Einwirkung der chemischen Stoffe auf die Krankheitsursachen und ganz besonders auf die belebten Krankheitsursachen, die Krankheitserreger zustande kommen.

Um ein Tier von einer Infektion zu heilen, ist es nicht unbedingt notwendig, daß die Mikroorganismen durch das Heilmittel getötet oder auch nur aus dem Organismus entfernt werden. Wir können uns noch zwei andere Möglichkeiten theoretisch konstruieren und auch durch Beispiele einigermaßen belegen. Eine Therapie kann nämlich auf der einen Seite dahin führen, daß die Erreger in ihren Funktionen so abgeändert werden, daß sie dem Wirtsorganismus nichts mehr anhaben. Man nennt das Mitigierung. Bildlich kann man sich das am besten so vorstellen, als ob die Parasiten ein giftiges Sekret nicht ausspritzen. Dabei kann ihre Lebensfähigkeit und ihre Fortpflanzungsfunktion völlig ungeschädigt sein.

Andere Mittel schädigen wieder die Parasiten nur insofern, als ihre Fortpflanzungsfähigkeit aufgehoben wird, also nur die Vermehrung leidet. Da nun die so kleinen Lebewesen wie die Trypanosomen nur dadurch gefährlich werden, daß ihnen eine enorme Vermehrungspotenz innewohnt, so werden sie schon dadurch harmlos, daß man sie zur Sterilität verurteilt. Werbitzki[1]), ein Mitarbeiter Ehrlichs, hat einen direkten Beweis für diese Art der chemotherapeutischen Parasitenbeeinflussung erbracht, indem er fand, daß so veränderten Parasiten der Blepharoblast, also der für die Fortpflanzung notwendige Kern mangelt.

Umgekehrt kann aber das Heilmittel auch den Körper des Wirtes so beeinflussen, daß die Parasiten ihm nichts mehr anhaben, daß sie also nutzlos seine Festungsmauern bestürmen.

Man sagt dann, der Wirtsorganismus ist immun gegen die unveränderten Parasiten geworden und nimmt ev. in chemischen Gedankengängen an, daß der Organismus reaktionsfähige Gruppen für die Reaktionen mit den Parasiten verloren habe.

Ein Zwischending zwischen diesen beiden Extremen besteht etwa darin, daß ein Pharmakon nicht ohne weiteres die Mikroorganismen abtötet, sondern nur auf die Körperzellen in der Richtung einwirkt, daß der Organismus selber parasitizide Substanzen bildet.

Sehr leicht ist es, im Reagensglas die Mikroorganismen, die für den Menschen und die Tiere pathogen sind, durch chemische Substanzen zu vernichten. Sobald man aber die Erfahrungen des Reagensglasversuches auf den Versuch am lebenden Körper übertragen will, begegnet man den allergrößten Schwierigkeiten. Derartige Beobachtungen hat man zuerst bei dem Studium der Desinfektionsmittel gemacht. Eine Reinkultur von Staphylokokken oder Diphtheriebazillen kann man mit Leichtigkeit im Reagensglas durch Quecksilbersublimat oder Phenol vernichten, viel schwieriger schon ist es, einen Magendarmkanal von unerwünschten Bakterien zu befreien, kaum möglich aber bisher in den allermeisten Fällen die Organe durch chemische Substanzen zu desinfizieren. Die „innere Desinfektion“ ist im allgemeinen ein noch ungelöstes Problem. Wohl aber

[1]) Vgl. Ehrlich, Chemotherapie von Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. ärztliche Fortbildung 1909.

hat man allmählich einige Gründe der Schwierigkeiten klargestellt, in einzelnen Fällen sie auch überwunden. Die historische Darstellung des Werdeganges unserer Kenntnisse auf diesem Gebiete wird uns zeigen, wie man doch der Erkenntnis schrittweise näher rückt.

Robert Koch hat mit Sublimat umfangreiche Versuche angestellt, weil diese Substanz allen Mikroorganismen gegenüber eine sehr starke antiseptische Kraft entfaltet. Die Versuche waren aber von keinem Erfolg begleitet. Denn in den Dosen, die nicht das Tier schwer schädigten oder töteten, wurden die tierischen Organe und das Blut nicht desinfiziert. Dieser Mißerfolg ist begreiflich, da das Sublimat ebenso wie für die pathogenen Einzelligen auch für die Zellen der tierischen Organe ein starkes Gift darstellt. Ein Erfolg ist nur mit einer antiseptischen Substanz zu erwarten, die viel stärker auf die Mikroorganismen als auf die Zellen der höheren Tiere einwirkt.

Ehrlich und Bechhold[1]) haben erkannt, daß dieses Ziel leichter erreichbar sein muß, wenn man davon absieht, ein Antiseptikum für alle Krankheitserreger zu suchen und sich bemüht, für die einzelnen Mikroorganismen besondere Antiseptika aufzufinden. Sie sagten sich mit Recht, daß bei den wunderbar fein abgestimmten Reaktionsbeziehungen, die zwischen den chemischen Affinitäten aller Organismen und den chemischen Substanzen der Außenwelt bestehen, es möglich sein muß, Substanzen aufzufinden, die mit den Zellsubstanzen eines bestimmten Mikroorganismus in spezifischer Weise reagieren, während sie eine geringe Affinität zu den Körperzellen haben. Es gilt gewissermaßen, die Besonderheiten der einzelnen Mikroorganismen zu erkennen, ihre schwachen Stellen zu bekämpfen. Die spezifischen Serumsubstanzen, die ja auch besonders intensiv auf einzelne Bakterien wirken, weisen in der Tat darauf hin, daß die Mikroorganismenzellen spezifischer Reaktionen fähig sind.

Bechhold und Ehrlich haben drei Forderungen formuliert, die man an ein chemisches Mittel stellen muß, wenn es zur Desinfektion des Tierkörpers brauchbar sein soll.

---

[1]) Bechhold und Ehrlich, Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 47 (1906). — Bechhold, Halbspezifische chemische Desinfektionsmittel. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 64 (1909).

SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF LEEDS.

1. Es muß die Entwicklung der betreffenden Mikroorganismen stark hemmen oder sie direkt in kleinen Dosen abtöten.

2. Die in Frage kommenden Dosen müssen für den Tierkörper unschädlich sein.

3. Das Mittel muß nicht nur im Reagensglas abtöten, die Desinfektionskraft muß auch im lebenden Organismus bestehen bleiben.

Auf Grund der neuesten Ergebnisse Ehrlichs können wir diese Thesen noch dahin erweitern, daß es auf die Reagensglaswirkung eigentlich gar nicht ankommt; ein Mittel kann im Reagensglas ganz versagen und erst im Tierkörper in eine Substanz umgewandelt werden, die die Mikroorganismen abtötet. Alle diese Behauptungen werden wir mit Tatsachen belegen.

Bechhold und Ehrlich haben eine große Anzahl von Phenolderivaten auf ihre spezifische antiseptische Wirkung gegenüber verschiedenen pathogenen Mikroorganismen untersucht, um durch den Vergleich der Konstitution der untersuchten Substanzen und der pharmakologischen Wirkung zu erfahren, welche Gruppierung die Trägerin der Wirksamkeit darstellt.

Die meisten Versuche wurden darüber angestellt, inwiefern durch die chemischen Mittel Diphtheriebazillen in ihrer Entwicklung gehemmt oder abgetötet werden. Zunächst zeigte sich, daß die Einführung von Halogen in den Benzolkern von Phenolen die Desinfektionskraft erhöht. Diese Steigerung der Desinfektionskraft geht der Zahl der Halogenatome parallel, so daß z. B. 1 Molekel Pentabromphenol die gleiche Wirkung auf Diphtheriebazillen hat wie 500 Molekel Phenol. Mit der Zunahme der antiseptischen Wirkung sinkt zunächst die Giftigkeit für den Tierkörper, indem Monobromphenol weniger giftig ist als Phenol selbst. Führt man aber mehr Halogen in das Phenolmolekül ein, so steigt die Giftigkeit für den Tierkörper wieder, um beim Tribrom- und Trichlorphenol etwa die gleiche Höhe wie beim Phenol zu erreichen und bei Tetra- und Pentahalogenphenolen das Phenol erheblich zu übertreffen. Die Einführung von Äthylgruppen in den Benzolkern erhöht den Desinfektionswert. Nachstehende Tabelle veranschaulicht eine Reihe der eben erwähnten Tatsachen.

Die Einführung von Alkylgruppen in den Benzolkern erhöht die Desinfektionskraft.

(Bechhold, H., und Ehrlich, P., Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XLVII, Heft 2 u. 3, S. 184.)

	Diphtheriehemmung		
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol = 1000	
		Gewichtsprozent	Molekeln
Phenol C_6H_5OH	1: 800	1000	1000
Tetrachlorphenol C_6HCl_4OH	1: 20000	40	16
Tetrabrom-o-Kresol $C_6Br_4.CH_3.OH$	1: 180000	4	0,3
Tetrabrom-m-Kresol $C_6Br_4.CH_3.OH$	1: 80000	10	2,2
Tetrabrom-p-Kresol $C_6Br_4.CH_3.OH$	1: 160000	5	1,1
Tribromphenol $C_6H_2Br_3OH$	1: > 10000	> 80	> 22
Dibrom-p-Xylenol $C_6H(CH_3)_2Br_2OH$	1: 40000	15	3,9
Tribrom-m-Xylenol $C_6(CH_3)_2Br_3OH$	1: < 160000	< 5	< 1,3
Dibrompseudokumenol $C_6(CH_3)_3Br_2OH$	1: 40000	20	6,5

Die Anordnung der wirksamen Gruppen im Gesamtmolekül ist nach jeder Richtung von Bedeutung für die antiseptische Wirksamkeit. So sind Biphenole resp. Halogenbiphenole gut wirksam, ebenso Moleküle, in denen die Phenole durch CH_2-, CHOH-, $CHOCH_3$- oder $CHOC_2H_5$-Gruppen verbunden sind, während die Einführung einer COOH-Gruppe in ein wirksames Molekül die antiseptische Kraft mindert, wie überhaupt die meisten pharmakologischen Agentien durch Einführung einer Karboxylgruppe eine Abschwächung erfahren.

Ein sehr bemerkenswertes Beispiel dafür, daß die Stellung der Gruppen für die Wirkung entscheidend ist, bietet die Salizylsäure und ihre Homologen. Während die Salizylsäure, also die Orthooxybenzoesäure einen deutlichen Desinfektionswert hat, sind die Meta- und Paraoxybenzoesäure völlig wirkungslos.

Der praktisch-therapeutische Zweck, die Organe des lebenden Tieres zu desinfizieren, wurde von Bechhold und Ehrlich auch mit den allerwirksamsten Antisepticis nicht erreicht. So hemmt zwar Tetra-brom-o-Kresol die Entwicklung der Diphtheriebazillen in einer Verdünnung von 1:180000 und tötet die Bazillen in 10proz. Lösung in weniger als 2 Minuten ab. Die Substanz ist viel antiseptischer als Phenol, nur etwa halb so giftig, aber sie versagt im Tierkörper. Anscheinend stört die

Gegenwart der tierischen Eiweißkörper die Wirksamkeit. Denn auch im Reagensglas leidet die Wirkung erheblich, wenn man Blutserum hinzufügt. Bechhold und Ehrlich nahmen an, daß die Antiseptika sich irgendwie mit dem Eiweiß verbinden, wenn sie auch nicht direkt wie Sublimat Eiweiß grob ausfällen. Eine antiseptische Wirkung im Tierkörper würde erst durch eine Substanz erzielt werden, die zu den Bakterien eine größere Affinität besitzt wie zum tierischen Eiweiß. Aus eigenen Erfahrungen kann ich die Ansicht der Autoren nach verschiedenen Richtungen stützen. So konnte ich, zum Teil in Gemeinschaft mit Bondi[1]), den Nachweis führen, daß Salizylsäure, die vom Magendarmkanal aus dem Körper zugeführt wird, im Blut sich an die Serumeiweißkörper kuppelt. Hata[2]) zeigte in meinem Laboratorium, daß Sublimat an die Fermente des Körpers herantritt, ohne daß damit eine Ausfällung notwendigerweise verbunden ist.

Busck[3]) fand, daß die photodynamische Wirkung fluoreszierender Substanzen auf Mikroorganismen ganz ebenso wie die der Antiseptika im Tierkörper versagt, weil das Serumeiweiß die Wirkung beeinträchtigt.

Wenn ein Antiseptikum noch so zerstörend auf einen Krankheitserreger wirkt, so ist doch die selbstverständliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung, daß die Substanz nach ihrer Einführung in den Tierkörper auch an die Stelle gelangt, an der die Mikroorganismen sich angesiedelt haben. Da nun keineswegs eine Infektion immer alle Teile des Organismus gleichmäßig überfällt, so ist das Zusammentreffen zwischen Bakterien und Antiseptikum nicht immer ohne weiteres zu erwarten. Man kann sich aber in dieser Hinsicht Klarheit verschaffen, wenn man die Verteilung der Substanzen im Tierkörper studiert. Ehrlich ist es wieder gewesen, der auf dieses

---

[1]) Bondi und Jacoby, Über die Verteilung der Salizylsäure bei normalen und infizierten Tieren. Hofmeisters Beitr. Bd. 7 (1906). — Jacoby, Über das Verhalten der resorbierten Salizylsäure im Blutserum. Biochem. Zeitschr. Bd. 9 (1908).

[2]) Über die Sublimathemmung und die Reaktivierung der Fermentwirkungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 17 (1909).

[3]) Die photobiologischen Sensibilisatoren und ihre Eiweißverbindungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 1 (1906).

Grundproblem die Aufmerksamkeit gelenkt hat. Soll eine Substanz in einem bestimmten Organ wirken, soll sie z. B. Schädlichkeiten überwinden, die in der Leber lokalisiert sind, so muß man prüfen, ob die Substanz überhaupt nach der Einführung in den Körper zu der Leber gelangt. Aus Versuchen von Bondi und Jacoby[1]), Loeb und Michaud[2]) und v. d. Velden[3]) geht nun aber mit Sicherheit hervor, daß die chemischen Substanzen im kranken Organismus sich anders verteilen wie im gesunden Organismus.

Bondi und Jacoby untersuchten die Verteilung der Salizylsäure im Organismus des Kaninchens. Salizylsäure oder salizylsaures Natron wurde mit der Schlundsonde Kaninchen in den Magen gebracht. Bekanntlich verläßt ein großer Anteil davon sehr bald den Körper durch die Nieren. Jedoch weiß man, daß eine immerhin nicht ganz zu unterschätzende Menge nur ganz allmählich den Körper verläßt. Es war also zu prüfen, in welchen Geweben die Säure sich bis zu ihrer Ausscheidung ablagert. Bei einem antiseptisch wirksamen Mittel — und bei der Rolle der Salizylsäure in der Therapie des akuten Gelenkrheumatismus ist doch wohl an eine antiseptische Wirkung der Säure zu denken — darf man es für erwünscht ansehen, wenn die Substanz sich im Blut anreichert, damit eine Desinfektion des Blutes die Krankheitserreger von den Geweben fernhält. Während viele pharmakologisch wirksame Substanzen anscheinend sehr schnell fast vollständig aus dem Säftestrom in die Organe übertreten, wird nun in der Tat eine deutlich nachweisbare Quantität Salizylsäure im Blute zurückgehalten. In den Organen finden sich nur geringe Säuremengen, unter anderem auch in den Gelenken. Bei Kaninchen, die mit Staphylokokken infiziert wurden, fand sich mehr Salizylsäure in den Gelenken als bei normalen Kaninchen.

Eine derartige Ablenkung eines chemotherapeutischen Mittels in Organe, in denen die Entfaltung einer Wirkung erwünscht

---

[1]) Vgl. Jacoby, Über ein neues pharmakologisches Grundgesetz. Deutsche Zeitschr f. Chirurgie Bd. 95 (1908).

[2]) Über die Verteilung des Jods bei tuberkulösen Tieren. Biochem. Zeitschr. Bd. 3 (1907).

[3]) Zur Jodverteilung unter pathologischen Verhältnissen. Biochem. Zeitschr. Bd. 9 (1908).

ist, erscheint sehr bedeutsam. Als Ursache des veränderten Verhaltens muß man annehmen, daß eine Substanz in den Gelenken sich anhäuft, die sonst nur in geringer Menge dort vorhanden ist und eine starke Affinität zur Salizylsäure besitzt. Ob diese Substanz mit der Serumsubstanz identisch ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben. In jüngster Zeit hat Oswald[1]) eine physikalisch-chemische Deutung dieser Erscheinungen versucht. Oswald weist darauf hin, daß die Salizylsäure die Diffusion von Elektrolyten durch Colloide verändert. Umgekehrt könnten beim infizierten Tier am Erkrankungsherd sich Substanzen ansammeln, die die Diffusion der Salizylsäure beeinflussen.

Sehr schöne Beobachtungen zur Stütze der These, daß pathologisch verändertes Gewebe eine gegen die Norm abgeänderte Affinität besitzen kann, haben Loeb und Michaud, sowie v. d. Velden angestellt. Loeb und Michaud studierten die Verteilung, die Jod im Organismus erfährt. Dabei ergab sich, daß nur sehr wenig Jod in das normale Auge gelangt. Machte man nun das eine Auge des Versuchstieres tuberkulös, so verhielt sich das gesunde und das kranke Auge durchaus verschieden, indem das infizierte Auge viel mehr Jod aufnahm. Auch Eiter nimmt verhältnismäßig reichlich Jod auf. v. d. Velden konstatierte eine ausgesprochene Affinität von karzinomatös veränderten Geweben für Jod, Hamburger sah mehr Fluoreszin in das kranke als in das gesunde Auge gelangen.

Die Verteilung, das distributive Moment, wie Ehrlich sich ausdrückt, beherrscht nach allen Richtungen die experimentelle Chemotherapie. Man kann selbstverständlich nicht nur den Organismus so verändern, daß eine bestimmte Stelle im Körper eine gesteigerte Affinität besitzt. Man hat es ebenso gut in der Hand, das Arzneimittel chemisch so zu modifizieren, daß seine Verteilung im Tierkörper sich ändert. Wir wollen das an einem besonders klaren Beispiel erläutern. Schon im Jahre 1887 erkannte P. Ehrlich, daß ein ausgesprochener Parallelismus zwischen Neurotropie und Lipotropie besteht. Ehrlich hatte nämlich beobachtet, daß chemische Substanzen, insbe-

[1]) Über den Chemismus der Entzündung. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 8 (1910).

sondere Farbstoffe, in ganz paralleler Weise sich im Zentralnervensystem und im Fett anhäufen. Hofmeister und Spiro hatten dann Untersuchungen angestellt, die die auch von ihnen erkannten Gesetzmäßigkeiten physikalisch-chemisch näher definieren sollten. Endlich hatten Hans Meyer und Overton ihre bekannten Theorien entwickelt, die das Eindringen von Substanzen in Zellen, und insbesondere durch chemische Körper zustande kommende Narkose durch den Fettgehalt der Zellen erklären. Nach H. Meyer ist eine Substanz besonders geeignet dazu, auf eine tierische Zelle narkotische Wirkungen zu entfalten, wenn sie durch ihre Löslichkeit in Fetten oder fettähnlichen Stoffen, den sogenannten Lipoiden, besonders gut in die Fettsubstanz der Zentralapparate aufgenommen wird. Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, in eine kritische Besprechung dieser Protoplasma- und Narkosetheorie einzutreten. Fest steht aber ohne Zweifel, daß bei einer großen Anzahl von pharmakologisch aktiven Stoffen ein ausgesprochener Parallelismus zwischen Wirkung auf das Zentralnervensystem und Fettlöslichkeit nachweisbar ist. Loeb und später v. d. Velden haben nun nach dem Vorschlag von Ehrlich Substanzen in das Nervensystem dirigiert, deren allgemeine pharmakologische Wirkung sie diesem Organkomplex wollten zugute kommen lassen.

In der Tat wies v. d. Velden z. B, für den fettlöslichen Monojodisovalerianylharnstoff bei Kaninchenversuchen eine gewisse Zunahme der Neurotropie des Jod gegenüber dem anorganischen Jod nach. Vielleicht sind auch die Vorteile, die das Sajodin [monojodbehensaures Kalzium $(C_{22}H_{42}O_2J)_2Ca$] therapeutisch beim Menschen zu besitzen scheint, auf die Verteilungsart des Jods im Körper zurückzuführen.

Als ideal könnten wir ein antiparasitäres Mittel bezeichnen, wenn es für die Zellen des tierischen Körpers vollkommen indifferent wäre, während es glatt und sicher die Parasiten abtötet. Die chemische Zusammensetzung der Bakterien, Protozoen und der höheren Tiere hat aber zu viele Analogien, als daß man erwarten kann, sich ohne Schwierigkeiten diesem Ideal zu nähern.

Die wesentlichen Bausteine des Protoplasma kehren eben in allen Zellen wieder und auch alles Protoplasma besitzt ähn-

liche Affinitäten. Zum Glück sind aber doch Unterschiede vorhanden, und es gibt chemische Substanzen, die eine stärkere Affinität zu Parasiten als zu den Organzellen haben, die nach Ehrlichs Nomenklatur mehr parasitotrop als organotrop sind. Das beste Beispiel für diese Beziehungen bietet die Rolle des Arsens und seiner Derivate bei der Behandlung der Trypanosomenkrankheiten.

Laveran und Mesnil[1]) entdeckten 1902, daß arsenige Säure imstande ist, das Blut der Mäuse von Trypanosomen zu befreien. Da die arsenige Säure ein sehr stark wirkendes Gift ist, so ist man natürlich in der Höhe der Dosis sehr begrenzt. Nur Bruchteile von Milligrammen kann man den Mäusen ohne Schaden zuführen. In diesen allein möglichen Dosen aber ist die arsenige Säure unfähig, eine wirkliche Heilung zu bewirken. Die Trypanosomen verschwinden zwar aus dem Blut, die Tiere, die nach der Infektion in 3—4 Tagen sterben würden, bleiben zunächst am Leben. Nach einiger Zeit aber, etwa nach einer Woche, findet man im kreisenden Blut von neuem Parasiten und die Tiere sterben. Freilich kann man die Behandlung auch bei den Rezidiven wiederholen und so die infizierten Tiere noch einige Zeit am Leben erhalten. Aber allmählich schädigt die wiederholte Gifteinverleibung die Tiere immer mehr und sie erliegen dem Heilmittel, wenn sie nicht durch die Trypanosomen umgebracht werden.

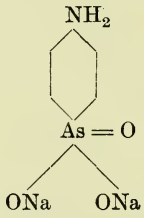
Laveran und Mesnil haben diese Resultate auf Grund sehr sorgfältiger Untersuchungen erzielt, so daß zahlreiche Nachuntersuchungen ihre Ergebnisse bestätigt haben. An der Bedeutung dieser Befunde ändert auch nichts der Umstand, daß Löffler und Rühs von besseren Erfolgen berichten, indem sie in mehreren Versuchsreihen wirkliche Heilungen mit arseniger Säure gesehen haben wollen. Für eine ausgedehnte Anwendung ist die arsenige Säure sicherlich ein zu giftiges Heilmittel.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete es, als man organische Arsenverbindungen zu chemotherapeutischen Versuchen heranzog. Das von F. Blumenthal in die Therapie einge-

[1]) Recherches sur le traitement et la prévention du Nagana. Annal. de l'Institut Pasteur 1902.

führte „Atoxyl" hatte sich bereits nach einigen Jahren in der symptomatischen Therapie als Ersatzmittel der arsenigen Säure insofern bewährt, als es bei geringerer Giftigkeit die gleichen Heilerfolge aufwies. Es schien, als ob man organisch gebundenes Arsen in größerer Menge dem Organismus zuführen könnte, ohne daß das Arsen in seiner Wirksamkeit gegenüber den Parasiten durch die organische Bindung geschwächt worden wäre.

Bevor wir uns über die Wirksamkeit des Atoxyls weiter verbreiten, ist es nötig, seine Konstitution zu erörtern, die eine interessante Geschichte hat. Das Atoxyl ist eine schon vor längerer Zeit synthetisch hergestellte Substanz, die man allgemein als ein Metaarsensäureanilid betrachtete. Ehrlich und Bertheim wiesen aber nach, daß das Atoxyl in Wahrheit die p-Aminophenylarsensäure ist, von der das Natriumsalz in den Handel kommt.



Im Hinblick auf die Konstitution wurde das Atoxyl von Ehrlich[1]) in Arsanilsäure umgetauft. Ehrlich sah natürlich sofort, daß die Erkenntnis der richtigen Konstitution der Arsanilsäure die Grundlage für erhebliche chemotherapeutische Fortschritte werden könnte. Denn nun konnte man sich erst brauchbare Vermutungen über die Reaktionsfähigkeit der Substanz bilden. Man konnte versuchen, wirksame Gruppen in das Molekül einzuführen. Da man beliebig viele Variationen vornehmen konnte, so war auch zu hoffen, daß man auf diese Weise zu einer Fülle von biologisch wirksamen Stoffen gelangen würde, denen allen das Vorhandensein von organisch gebundenem Arsen gemeinsam sein würde.

Ehe wir uns aber mit diesen Arsanilderivaten beschäftigen können, müssen wir die biologischen Eigenschaften der Arsanilsäure genau kennen lernen, da man die Abkömmlinge nur im

[1]) Ehrlich, Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft Bd. 42 (1909).

Vergleich mit der Muttersubstanz würdigen kann. Mischt man im Reagensglas Trypanosomen mit arseniger Säure, so kann man unter dem Mikroskop beobachten, daß die Mikroorganismen schon durch sehr kleine Dosen des Giftes abgetötet werden. Im Gegensatz dazu findet durch die Arsanilsäure eine derartige direkte Abtötung nicht oder jedenfalls nur äußerst schwer statt. Dosen, von denen ein Bruchteil bereits imstande ist, das Blut eines infizierten Tieres in vivo von den Trypanosomen zu befreien, versagen gegenüber sehr geringen Quantitäten von Trypanosomen außerhalb des Körpers.

Spritzt man nun aber einem Versuchstier, in dessen Blut sich Trypanosomen finden, Arsanilsäure ein, so gelingt es unter Umständen, das Tier von dem in kurzer Zeit zu erwartenden Tod zu retten. Die Tiere bleiben am Leben, die mikroskopische Untersuchung lehrt, daß die Trypanosomen aus dem strömenden Blut verschwunden sind. Aber dieser Zustand bedeutet keine wirkliche Heilung. Nach etwa 1—2 Wochen findet man wieder Parasiten im Blut, deren Vernichtung unter Umständen wiederum durch neue Zufuhr der Arsanilsäure gelingt. Nur in ganz seltenen Fällen ist es auf diese Weise möglich, infizierte Versuchstiere dauernd zu heilen. Zumeist erliegen die kranken Tiere einem früheren oder späteren Rezidiv. Ehrlich ist es nun gelungen, in die Ursachen dieser Erscheinungen einen erheblichen Einblick zu gewinnen. Wenn eine Maus nach der Arsanilsäurebehandlung an einem Trypanosomiasis-Rezidiv erkrankt, so kann man die während des Rezidivs im Blute auftretenden Trypanosomen natürlich ebensogut auf andere Mäuse übertragen, wie von einer Maus, deren Trypanosomen noch gänzlich unbehandelt sind, also noch nicht mit Arsanilsäure irgendwie in Berührung gekommen sind. Diese Abimpfungen von Rezidiv-Parasiten kann man nun beliebig oft wiederholen. Es ist so möglich, Stämme von Trypanosomen zu gewinnen, deren einzelne Glieder immer wieder von neuem mit Arsanilsäure in Berührung gekommen sind.

Durch diese dauernde Berührung mit Arsanil ändern nun die Trypanosomen ihre Eigenschaften, und zwar gerade die spezielle Art ihrer Reaktion mit diesem ihrem Gegner. Versucht man nämlich Mäuse durch Arsanilsäure von solchen „Arsanil-Trypanosomen“ zu befreien, so wird das im Laufe

der Monate immer schwieriger, je länger der Stamm mit Arsanilsäure vorbehandelt war. Schließlich sind die größten Dosen, die überhaupt das Versuchstier vertragen kann, nicht mehr imstande, irgend einen Einfluß auf die im Blute kreisenden Trypanosomen auszuüben. Der Trypanosomenstamm wird dann als arsanilfest bezeichnet. Hat ein Stamm erst mal ein ausgesprochene Festigkeit erlangt, so bewahrt er sie sehr zähe. Es ist dann nicht einmal mehr nötig, die Trypanosomen weiterhin mit Arsanil in Berührung zu bringen. Auch ohne das behalten sie unverändert ihre Festigkeit. Das stellte Ehrlich durch einen sehr lehrreichen Versuch fest. Ehrlich gabelte einen arsanilfesten Stamm in der Art, daß er in einer Serie von Mäusen durch sehr zahlreiche Generationen die Trypanosomen weiterimpfte, ohne sie mit Arsanil in Berührung zu bringen. In der Parallelserie wurden die Trypanosomen immer von neuem mit Arsanil behandelt. Als nun nach langer Zeit beide Zweigstämme auf ihr Verhalten gegenüber Arsanil geprüft wurden, ergab sich, daß der unbehandelte Stamm vollkommen dem behandelten sich gleich verhielt. Keiner von beiden hatte in der langen Zeit sich geändert, die Festigkeit hatte nicht ab- und nicht zugenommen. Aus diesen Versuchen kann man den sicheren Schluß ableiten, daß die einmal arsanilfest gewordenen Trypanosomenstämme ihren Charakter lange Zeit bewahren, ganz unabhängig davon, ob auch in Zukunft Arsanil auf sie einwirkt oder nicht. Therapeutisch lernen wir aus diesen Erfahrungen, daß man bei der Arsanilbehandlung durch mehrfache und verzettelte Dosen häufig nicht wird nachholen können, was man etwa durch Unterlassung einer einzelnen, hinreichend großen Dosis versäumt hat. Denn offenbar steht bei den Rezidiven der Erkrankung dem Arsanil ein immer widerstandsfähigeres Trypanosomengeschlecht gegenüber, und die vergifteten Arsanilpfeile treffen dann nur noch das Wirtstier und nicht mehr die Trypanosomen. Nach den bisherigen Darlegungen ist aber überhaupt gar nicht bewiesen, daß das Arsanil als solches direkt auf die Trypanosomen einwirkt und sie abtötet, unsere Schilderung ist nur ganz allgemein aufzufassen. Man wird von verschiedenen Gesichtspunkten aus veranlaßt, den Mechanismus der Atoxylwirkung sich klar zu machen. Da die mikroskopische Betrachtung lehrt, daß die Trypanosomen in 1—2proz. Arsanil-

lösungen, also in Konzentrationen, die im Tierkörper niemals auch nur annähernd erreicht werden, lange Zeit gut beweglich bleiben, so muß man annehmen, daß im Tierkörper noch etwas Besonderes hinzukommt, was bei der Abtötung der Trypanosomen ausschlaggebend wird. Zwei Möglichkeiten sind gegeben: Einmal kann die Arsanilsäure im Organismus chemische Umwandlungen in der Art erfahren, daß trypanozidere Produkte entstehen; außerdem könnte aber die Arsanilsäure auf Zellen oder im Organismus gebildete Zellprodukte so einwirken, daß sie aktiv die Trypanosomen angreifen und abtöten. In der Hauptsache käme für die zweite Möglichkeit die sogenannte Phagozytose und die zytotropen oder opsonischen Funktionen in Frage. Zusammen mit Schütze[1]) habe ich aber diesen Mechanismus mit vollkommener Sicherheit ausschließen können. Es ist zwar wahrscheinlich, daß wie so viele andere Substanzen auch die Arsanilsäure auf die Verteilung und die Freßfähigkeit der Leukozyten von einem gewissen Einfluß ist. Aber für die Vernichtung der Trypanosomen ist jedenfalls Phagozytose und Opsoninwirkung ohne Belang. Es ist also schon per exclusionem wahrscheinlich, daß die Arsanilsäure im Organismus in eine wirksamere Substanz umgewandelt wird. Zunächst könnte man glauben, daß diese wirksame Substanz abgespaltene arsenige Säure ist. Dem ist aber nicht so. Denn nur ein kleiner Teil der eingeführten Arsanilsäure verläßt den Körper in anorganischer Form. Aber Veränderungen erfährt die Arsanilsäure doch im Körper. Auf Grund von zahlreichen Versuchen ist Ehrlich zu der Anschauung gelangt, daß die Arsanilsäure im Tierkörper reduziert wird und erst die Reduktionsprodukte die eigentlichen Feinde der Trypanosomen sind. Wir werden das große Material, das Ehrlich und seine Mitarbeiter für diese Hypothese beigebracht haben, gleich kennen lernen und sehen, daß es sich zwar nicht um direkte Beweise handelt, wohl aber sehr starke Stützen für Ehrlichs Vermutung geliefert worden sind.

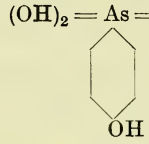
Für Ehrlichs Ansicht sprechen in erster Linie die Versuche mit Reduktionsprodukten der Arsanilsäure. Die Re-

[1]) Über den Wirkungsmechanismus von Arsenpräparaten auf Trypanosomen im tierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 12 (1908).

duktionsprodukte (z. B. Arsenophenylglyzin) wirken kräftiger als die Arsanilsäure, sie töten bereits im Reagensglas in sehr kleinen Dosen Trypanosomen ab, so daß halbfeste Arsanilstämme arsanilfest, aber nicht fest gegen Arsenophenylglyzin sind. Die Entstehung von Reduktionsprodukten aus der Arsanilsäure im Organismus ist nicht ausgeschlossen, da auch im Tierkörper Reduktionen stattfinden. In der Tat haben auch Levaditi und Yamanouchi beobachtet, daß die Arsanilsäure durch Lebergewebe in eine etwas trypanozidere Substanz umgewandelt wird. Diese unmittelbar im Reagensglase zu beobachtende Reduktionswirkung ist allerdings unerheblich, nach Analogie mit andern Phänomenen ist das aber kein Grund, in Zweifel zu ziehen, daß die Arsanilsäure vor oder bei ihrer Wirkung intensiv im tierischen Organismus reduziert wird.

Wir betonen also, daß das Arsanil, in dem das Arsen fünfwertig ist, im Reagensglase gegenüber den Typanosomen versagt, im Tierversuche nur unvollkommene Wirkungen entfaltet, während die Reduktionsprodukte, in denen das Arsen dreiwertig ist, sowohl im Reagensglase wie im Tierversuche sehr intensiv die Trypanosomen abtöten.[1])

So ist z. B. die Paraoxyphenylarsinsäure



auch in sehr konzentrierten Lösungen gänzlich ohne Wirkung auf die Trypanosomen, während das Reduktionsprodukt, das Paraoxyphenylarsenoxyd

schon in hohen Verdünnungen stark trypozid ist.

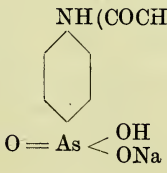
[1]) Roehl, Über den Wirkungsmechanismus des Atoxyls, Berliner Klin. Wochenschr. 1909, Nr. 11. Vgl. auch Friedberger, Über die Behandlung der experimentellen Nagana mit Mischungen von Atoxyl und Thioglykolsäure, Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 38.

Einige Beispiele werden uns nun zeigen, welche Dosen der Arsenpräparate für Heilversuche in Frage kommen und wie sich die Experimente mit normalen und mit arsanilfesten Stämmen gestalten.

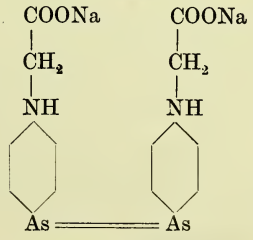
Injiziert man Mäusen eine Spur Blut eines Tieres, in dem sich die Erreger der Tsetsekrankheit oder der Nagana (Trypanosoma Brucei) in wenigen Exemplaren finden, so kann man nach einem oder mehreren Tagen — je nach der Dosis und der Virulenz der Parasiten — im Blut der Versuchstiere Trypanosomen finden. Injiziert man nunmehr wiederum subkutan ca. 0,1 mg arseniger Säure, so verschwinden in den nächsten Stunden die Parasiten wieder. Nach kürzerer oder längerer Zeit treten die Trypanosomen aber wieder im Blut auf. Wenn man nun die Einspritzungen der arsenigen Säure wiederholt, so gelingt es nicht selten mehrfach, das Tier parasitenfrei zu machen. Während eine unbehandelte Maus in 3—4 Tagen der Infektion mit absoluter Sicherheit erliegt, kann man so den Tod unter Umständen für Monate hinausschieben. Nur hat man damit zu rechnen, daß die arsenige Säure selbst ein sehr starkes Gift für die Mäuse ist und so muß man die Maus dauernd durch die beiden Gefahren (Parasiten und Gift) hindurchsteuern.

Die Behandlung mit der arsenigen Säure findet aber nur in ihrer Giftigkeit eine Grenze. Arsenfest scheinen die Trypanosomen nach den bisherigen Erfahrungen bei diesem Vorgehen nicht zu werden. Dagegen zeigen die folgenden Tabellen wie sich Trypanosomen verhalten, wenn man sie durch Behandlung mit organischen Arsenpräparaten allmählich arsanilfest gemacht hat. Die erste Tabelle zeigt die Einwirkung des Azetylparaamidophenylarsinsauren Natrons (Arsazetin), die die zweite des Arsenophenylglyzins.

Die Konstitution dieser Substanzen ist folgende:



Arsazetin.



Arsenophenylglyzin.

Tabellen.

Man beachte besonders die zweite Tabelle, die lehrt, daß Trypanosomen schließlich so arsanilfest werden können, daß sie sogar durch das Arsenophenylglyzin, dieses stärkste trypanozide Mittel, nicht abgetötet werden können.

Azetylparaamidophenylarsinsaures Natron (Arsazetin).

Wirkung auf die Trypanosomeninfektion bei Mäusen bei Verwendung normaler und fester Stämme

Tag nach der Injektion	Ausgangsstamm					Fester Stamm I	
	1	2	3	4	Kontr.	5	Kontr.
	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf. 1:25	inf.
1	+ 1:200	+ 1:100	+ 1:75	+	+	— 1:25	+
2	—	—	—	+++ 1:25	+++	+	++
3	+	—	—	—	tot	+++ 1:25	+++
4	—	—	—	—		tot	
5	—	—	—	—			
6	—	—	—	—			
7	+	—	—	—			
8	+++	—	—	—			
9	+++	—	—	—			
10	tot	—	—	—			
11		—	—	—			
12		—	—	—			
13		—	—	—			
14		—	—	—			
15		—	—	—			
180		—	—	—			
		geh.	geh.	geh.			

Erklärung: Trypanosomenzahl im Blut: — keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele. Dosierung: 1 ccm der angewandten Lösung pro 20 g Maus subkutan.

Außer dem Arsen und seinen Derivaten hat auch das Antimon und die Antimonverbindungen, weniger das Wismut, trypanozide Eigenschaften. Diese Substanzen stehen im System der chemischen Elemente dem Arsen sehr nahe, so daß es von vornherein sehr wahrscheinlich war, daß auch ihre parasitiziden Funktionen denen des Arsens nahe verwandt sind. Ehrlich hat das dadurch sichergestellt, daß er einen innigen Zusammenhang zwischen der Arsenfestigkeit und der Antimonfestigkeit ermittelte, so daß ein arsanilfester Stamm auch antimonfest ist und umgekehrt.

Wirkung auf die Trypanosomeninfektion bei Mäusen bei Verwendung normaler und fester Stämme

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm							Fester Stamm I				Fester Stamm II	
	1	2	3	4	5	6	Kontr.	7	8	9	Kontr.	10	Kontr.
	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:1300	1:1000	1:750	1:650				1:750	1:550	1:400		1:150	
2	+	—	—	—	+++	+++	+++	—	—	—	+++	+++	+++
					1:300	1:150							
3	++	—	—	—	—	—	tot	—	—	—	tot	tot	tot
4	+++	—	—	—	—	—		—	—	—			
5	tot	—	—	—	—	—		—	—	—			
6		—	—	—	—	—		—	—	—			
7		+	—	—	—	—		—	—	—			
8		+++	—	—	—	—		—	—	—			
9		+++	—	—	—	—		+	—	—			
10		tot	—	—	—	—		+++	—	—			
11			+	—	—	—		tot	—	—			
12			++	—	—	—			—	—			
13			+++	—	—	—			—	—			
14			tot	—	—	—			—	—			
150				—	—	—			—	—			
				geh.	geh.	geh.			geh.	geh.			

Erklärung: Trypanosomenzahl im Blut: — keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele. Dosierung: 1 ccm der angewandten Lösung pro Maus subkutan.

Bisher ist es, wie wir gesehen haben, noch nicht gelungen, Trypanosomenstämme gegen die arsenige Säure selbst zu festigen. Lewis H. Marks[1]) ist es aber geglückt, Bakterien gegen arsenige Säure fest zu machen. Marks züchtete einen Paratyphusstamm aus der Hog-Choleragruppe auf Agar, dem er arsenige Säure zusetzte. Im Laufe von Monaten konnte er den Zusatz um das 8fache steigern. Die Bakterien waren also durch die Gewöhnung an das Gift in Wahrheit arsenfest geworden, zeigten aber auch sonst sehr bemerkenswerte Eigenschaften. Die Festigkeit bleibt, ähnlich wie die Arsanilfestigkeit der Trypanosomen, auch bestehen, wenn die Mikroorganismen längere Zeit nicht mehr mit dem Gift in Berührung kommen. Der arsenfeste Stamm, der die 8fache Menge arseniger Säure verträgt, ist gegen die 40fache Menge Antimon gegenüber dem Ausgangsstamm gefeit und verträgt auch mehr Arsenophenylglyzin und Phenolarsenoxyd als der Ausgangsstamm. Auch seine Agglutinierbarkeit durch Serum ist gegen die Norm abgeändert.

Die Beobachtungen sind von grundlegender Bedeutung. Denn sie schlagen eine Brücke zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionskrankheiten. Die festen Stämme werden die Prüfsteine sein, an denen man chemotherapeutische Mittel auf ihre Wirksamkeit gegen die Bakterien im tierischen Organismus prüfen kann. Denn man darf vermuten, daß nur ganz besonders auf die betreffende Bakterienart gerichtete Substanzen etwas gegen die festen Stämme ausrichten können.

Die biologischen Übereinstimmungen, die sich in bezug auf gemeinsame Festigkeit aufdecken lassen, enthüllen verwandtschaftliche Beziehungen zwischen einzelnen chemischen Stoffen, die die Chemie noch nicht vollkommen übersehen kann.

Ehrlich hat die trypanoziden Substanzen in drei Gruppen geteilt. In den einzelnen Gruppen sind immer diejenigen Stoffe zusammengefaßt, gegen die die Festigkeit identisch ist, während die Festigkeit der einzelnen Gruppen spezifisch ist. Zwischen den einzelnen Gliedern der verschiedenen Gruppen besteht nicht durchwegs eine nahe chemische Verwandtschaft:

I. Gruppe der Arsenikalien (arsenige Säure, Atoxyl, Arsazetin, Arsenophenylglyzin — Antimonalien).

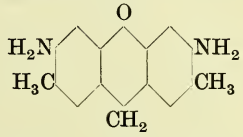
[1]) Über einen arsenfesten Bakterienstamm. Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie Bd. 6 (1910).

II. Azofarbstoffe (Trypanrot, Trypanblau, Trypanviolett).
III. Basische Triphenylmethanfarbstoffe (Parafuchsin, Methylviolett).

I. Gruppe der Arsenikalien.

Auf die Gruppe der Arsenikalien brauchen wir allgemein nicht mehr zurückzukommen. Nur eine merkwürdige Beobachtung soll zeigen, daß die biologischen Beziehungen weit über die einfachsten chemischen Verwandtschaften hinausreichen.

Ehrlich und Roehl hatten gefunden, daß ein aus Metaimidokresol und Formaldehyd erhältliches Pyronin, dessen Leukoverbindung die Formel:

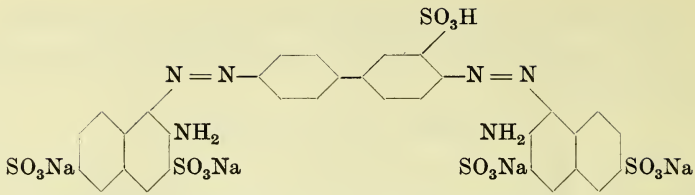


besitzt, imstande ist, Trypanosomen abzutöten. Auch gegen dieses Pyronin ließ sich ohne Schwierigkeiten ein fester Stamm herstellen. Dieser Stamm zeigte nun auch gegen die Arsenikalien eine sehr erhebliche Festigkeit. Dem Pyronin nahestehende Substanzen wie das Akridingelb gaben ganz entsprechende Resultate. Es zeigte sich aber nun weiter, daß auch die arsanilfesten Stämme eine hohe Widerstandsfähigkeit gegen Pyronin und verwandte Stoffe besaßen. Die Beziehung zwischen den Arsenikalien und der Pyroningruppe hat — abgesehen von der engeren theoretischen Bedeutung — auch erhebliche Wichtigkeit für die Praxis des Laboratoriumsversuches. Man kann nämlich mit Hilfe des Pyronins in wenigen Wochen einen Stamm so arsanilfest machen, wie es bei Benutzung der Arsenikalien in Monaten nicht gelingt. Durch eingehende chemische Erwägungen gelangt Ehrlich zu der Anschauung, daß ganz allgemein die Arsanilfestigkeit mit einer Festigkeit gegen die Gruppe der Orthochinone verknüpft ist.

II. Gruppe der Azofarbstoffe.

Unter vielen Stoffen der organischen Chemie, die Ehrlich in Gemeinschaft mit Shiga[1]) auf ihre trypanoziden Funktionen geprüft hatte, fand sich eine Substanz von guter Wirksamkeit. Es handelt sich um einen roten Farbstoff aus der Benzopurpurinreihe von der Konstitution

[1]) Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Berl. Klin. Wochenschr. 1904, Nr. 13 u. 14.



Der Körper entsteht aus der Kombination von einem Molekül tetrazotierter Benzidinmonosulfosäure und zwei Molekülen naphthylamindisulfosauren Natriums. Der Farbstoff ist also ein Natronsalz, er ist leicht in Wasser löslich, unlöslich in Azeton und Alkohol. Ehrlich hat dem Stoff wegen seiner Eigenschaften den kurzen Namen Trypanrot gegeben. Trypanrot eignet sich vorzüglich zu chemotherapeutischen Versuchen bei Mäusen, da diese Tiere gegen den Farbstoff ziemlich unempfindlich sind. Etwa $^1/_2$ g pro Kilo Maus ist erst die letale Dosis. Man kann einer Maus 5 mg, also 0,5 ccm einer 1 proz. Lösung ohne Schaden injizieren. Der beste Heilerfolg wurde gegen die Trypanosomen erzielt, die eine südamerikanische Pferdekrankheit, das sog. Mal de Caderas, bewirken. Drei Tabellen aus der Arbeit von Ehrlich und Shiga mögen die guten Erfolge der Behandlung erläutern.

Tabelle I.

Lfd. Nr.	Maus g			Tag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1	13,0	Parasiten	T.-I.	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Rezidivfrei; am 56. Tag
		Farbstoff		0,3														neu infiziert, am 60. Tag †
2	13,0	Parasiten	T.-I.	+	++	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Rezidivfrei; am 47. Tag
		Farbstoff			0,3													an Pseudodiphtherie
3	14,0	Parasiten	T.-I.	+	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Rezidivfrei; am 45. Tag
		Farbstoff			0,3													neu infiziert, am 49. Tag †
4	13,0	Parasiten	T.-I.	+	++	+++	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Rezidivfrei; am 44. Tag
		Farbstoff				0,3												neu infiziert, am 54. Tag †
5	14,0	Parasiten	T.-I.	+	++	+++	++	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Am 27. Tag Rezidiv
		Farbstoff				0,3												am 30. Tag †
6	13,0	Parasiten	T.-I.	+	++	+++	†											Kontrolle 1.
7	12,0	Parasiten	T.-I.	+	++	+++	†											Kontrolle 2.

T.-I. = Trypanosomen-Infektion. Parasiten = Trypanosomen im Blut und zwar: + wenig, ++ viel, +++ reichlich, 0 negativ und — nicht untersucht. Farbstoff = Trypanrot (1 proz. Lösung). † = Tod.

Tabelle II.

Lfd. Nr.	g Maus		Tag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
1	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	0 0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	0	—	0	—	0	—	—	Rezidivfrei, am 172. Tag †
2	11,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	0	—	0	—	0	—	—	Rezidivfrei; am 47. Tag neu infiziert, am 54. Tag †
3	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	0	—	0	—	0	—	—	Am 65. Tag Rezidiv; am 77. Tag durch neue Infektion †
4	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,2	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	0	—	0	—	—	0	—	0	—	—	Am 35. Tag tot gefunden
5	15,5	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,2	+	0	0	0	0	0	0	0	0	—	+	++ 0,2	+	0	0	0	—	—	0	—	0	—	—	Rezidivfrei; am 57. Tag neu infiziert, am 60. Tag †
6	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,1	+	+	0	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—	0	—	0	—	†				Tod nicht durch Trypanosomen
7	11,5	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,1	++	++	+	+	++	+++	+++	†																
8	12,5	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,075	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	—	0	0	+	++	++	†			
9	12,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,075	+	++	++	—	++	+++	†																	
10	11,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,05	++	++	+++	†																				
11	12,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,05	++	+++	+++	†																				

SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF LEEDS

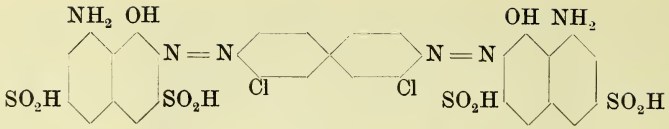
Tabelle III.

Lauf. Nr.	Maus g		Tag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
1	14,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	0 0,5	0	0	0	0	—	0	—	0	—	—	0	—	—	0	0	0	0	—	0	—	0	—	—	0	—	—	Rezidivfrei; am 172. Tag †
2	13,5	Parasiten Farbstoff	T.-I.	—	—	++ 0,6	+	0	—	0	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	0 0,2	—	—	0	—	—	—	0	—	—	Rezidivfrei; am 136. Tag †
3	15,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	0	+	++ 0,5	++	0	—	—	0 0,2	—	—	0	—	—	—	0	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	Rezidivfrei; am 94. Tag †
4	14,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,4	+	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	Rezidivfrei; am 59. Tag an Pneumonie †
5	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	—	++ 0,3	+	+ 0,3	0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	—	0	Rezidivfrei; am 51. Tag †
6	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	0	+ 0,3	+	0	0	—	—	—	0	—	—	0	0 0,2	0	0	0	0	—	—	0	—	—	0	— 0,2	—	—	0	Rezidivfrei; am 47. Tag an Pseudodiph. †
7	18,5	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,4	+	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0 0,2	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	0	0 0,2	Rezidivfrei; am 36. Tag †
8	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	+ 0,2	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	0	—	0	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	Rezidivfrei; am 35. Tag †
9	14,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	—	—	++ 0,6	0	—	—	0	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	0 0,2	—	—	0	—	—	—	0	—	—	Rezidivfrei; am 31. Tag †

Was den Mechanismus der Trypanrotwirkung angeht, so ist zunächst bemerkenswert, daß es sich nicht um eine einfache, antiseptische Abtötung der Parasiten handeln kann. Denn im Reagensglase ist das Trypanrot ziemlich unwirksam. Aus den Arsanilbefunden wissen wir schon, daß vielleicht erst eine chemische Umwandlung des Heilmittels im Tierkörper erfolgen muß, ehe es wirksam wird. Daneben besteht aber noch eine zweite Möglichkeit, welche auch in weitem Umfange praktisch in Frage kommt. Wenn ein Mittel, wie das Trypanrot, nämlich auch im Tierkörper zunächst nur schwache Wirkungen entfaltet, so genügt das, um erst einmal eine Anzahl Parasiten zu schädigen oder abzutöten. Die dabei frei werdenden Parasitenstoffe können dann zur Bildung und Ausschwemmung von Antikörpern den Anstoß geben, durch welche erst eine Abtötung der Parasiten erfolgt. Auch eine direkte Antikörperproduktion unter dem Einfluß des Trypanrotes, ohne daß erst eine Abtötung von Parasiten sich als Zwischenglied einschiebt, ist nicht als unmöglich auszuschließen. Beim Trypanrot beobachtet man eine Eigentümlichkeit der trypanoziden Substanzen, die zunächst etwas paradox erscheint. Trypanrot ist ebenso wirksam, wenn schon viel Parasiten im Blut kreisen, wie wenn erst wenige vorhanden sind. Bei manchen Mitteln, z. B. bei der Wirkung des menschlichen Serums, gewinnt man sogar den Eindruck, als ob erst bei einer gewissen Ansammlung von Trypanosomen das Optimum der Wirkung erreicht wird. Abgesehen von der Bedeutung der Antikörper muß man dabei auch daran denken, daß von der gleichen Dosis eines Mittels bei wenigen Parasiten mehr sich den Körperzellen zuwendet und diese schädigt. Auf diese Weise wirkt dem Heileffekt ein schädlicher Einfluß auf den Tierkörper entgegen.

Nicolle und Mesnil[1]) fanden aus zahlreichen Substanzen einen Körper der Azofarbstoffgruppe heraus, der dadurch ausgezeichnet ist, daß er bei verschiedenen Trypanosomeninfektionen Heilwirkungen entfaltet. Dieser blaue Farbstoff, den man Trypanblau genannt hat, entsteht, wenn man zwei Moleküle Amidonaphtholdisulfosäure mit einem Molekül Dichlorbenzidin zusammenkuppelt.

[1]) Trypanosomiases et les couleurs de benzidine. Annal. de l'Institut Pasteur. 1906.



Trypanblau heilt mindestens drei verschiedene Trypanosomenkrankheiten: außer dem von Trypanrot beeinflußten Mal de Caderas auch die schwer zu beeinflussende Nagana und die Surra. Ganz wie beim Trypanrot gelingt es auch hier nicht selten, durch eine einzige Dosis die Infektion zu heilen, während bei nur vorübergehender Heilung die Rezidive wiederholten Heilversuchen hartnäckig widerstehen. — Eine Tabelle demonstriert den Einfluß der Therapie bei der Surra.

Tabelle.

Behandlung der experimentellen Surra der Mäuse mit Trypanblau.

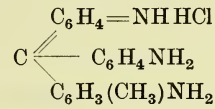
Gewicht der Mäuse	Zeitpunkt der Behandlung mit Trypanblau	Resultate
21 g	24 Stunden vor der Infektion	Tier bleibt frei von Parasiten
21 g	Gleichzeitig mit der Infektion	Tier bleibt frei von Parasiten
18 g	„	Tod nach 32 Tagen, ohne daß die Trypanosomen aufgetreten sind. Tier bleibt frei von Parasiten
22 g	24 Stunden nach der Infektion	Tier bleibt frei von Parasiten
17 g	48 Stunden nach der Infektion	Tier bleibt frei von Parasiten
19 g	72 Stunden nach der Infektion	Tod nach 18 Tagen, ohne daß die Trypanosomen aufgetreten sind. Rezidiv nach 8 Tagen

III. Gruppe der basischen Triphenylmethanfarbstoffe.

Die basischen Triphenylmethanfarbstoffe hat Wendelstadt[1]) zuerst als trypanozid erkannt, indem er die Wirksam-

[1]) Wendelstadt u. Fellmer, Über die Einwirkung von Brillantgrün auf Naganatrypanosomen. Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd 52 (1906).

keit des Malachitgrüns und des Brillantgrüns, also des Tetramethyl- resp. Tetraäthyldiamidodiphenylkarbinols studierte. Diese Substanzen waren zwar noch wenig wirksam und ziemlich giftig, aber der eingeschlagene Weg erwies sich als der richtige. Ehrlich hat die zahllosen Derivate des Rosanilins



einer genauen Prüfung unterzogen, von denen sich das einfache Parafuchsin am wertvollsten erwies. Das Parafuchsin wirkt auch bei stomachaler Darreichung. Wir geben hier ein lehrreiches Rezept wieder, nach dem Ehrlich die Parafuchsinmedikation für Mäuse vorbereitet. „Man stellt sich zunächst eine durchaus haltbare Stammlösung dar, indem man 1 g Parafuchsinbasis in 90 g Alkohol und 10 g Weinsäure I. Kahlbaum heiß löst. Mit dieser Lösung werden Albert-Cakes getränkt (1 ccm = 0,01 g Parafuchsinbasis), diese sodann getrocknet, zerrieben und mit Hilfe von Wasser oder Milch nach Zusatz von 0,6 g Glidin pro Cake zu möglichst konsistentem Teig angerührt, der auf Glasplatten ausgerollt und nach Zerschneiden in kleine Plättchen getrocknet wird."

Diese Nahrung wird nach kurzer Angewöhnung von ausgewachsenen Mäusen viele Monate ohne jede Schädigung der Gesundheit vertragen. Noch wertvoller erwies sich aber ein Derivat des Parafuchsins, das Roehl[1]) genau studiert und unter dem Namen Tryparosan auch für die menschliche Therapie empfohlen hat. Dieses Tryparosan verdankt seine therapeutische Verwendung dem in erster Linie von Ehrlich gepflegten Bestreben, nach dem Prinzip von Konstitution und Wirkung die von ihm aufgefundenen Heilmittel so lange chemisch zu variieren, bis der Heileffekt sich als der optimale herausstellt.

Das Tryparosan wird gewonnen, indem man in das Parafuchsinmolekül Chlor einführt. Der neue Farbstoff ist für Mäuse noch nicht halb so giftig wie das Parafuchsin. Vom Parafuchsin vertragen Mäuse höchstens Lösungen von 1:1000

[1]) Über Tryparosan. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie Bd. 1 (1908).

bis 1:1200, wenn man pro 20 g Körpergewicht 1 ccm subkutan injiziert, dagegen wird von Tryparosan nach Roehl fast stets die Verdünnung 1:500 gut ertragen, erst 1:350 ist in der Regel tödlich. Bei subkutaner Injektion beobachtet man beim Tryparosan nicht sehr erhebliche Störungen, während das Parafuchsin sehr leicht die Haut schädigt. Wir geben hier eine Tabelle aus der Arbeit von Roehl wieder, die die Wirksamkeit des Tryparosans gut veranschaulicht. Wir lernen aus ihr, daß die Chance, Heilung zu erzielen, mit der Vergrößerung der therapeutischen Dosis ohne weiteres wächst. Die Infektion erfolgte mit einem sehr virulenten Nagana-Trypanosomenstamm, der die Mäuse meist nach 60—70 Stunden tötete. Nach 24 Stunden findet man stets Trypanosomen im Blute der Versuchstiere und erst jetzt wurden die Mäuse behandelt. Die Tabelle veranschaulicht die Wirkung einer einzigen subkutanen Dosis.

Tabelle.

Subkutane Injektion von Tryparosan bei Mäusen.

Verdünnungen	Heilungen	Rezidive	% geheilt
$^1/_{500}$—$^1/_{650}$	5	0	100
$^1/_{750}$—$^1/_{1000}$	15	5	75
$^1/_{1250}$—$^1/_{1500}$	4	5	45
$^1/_{1600}$	1	4	20

Auch bei Fütterung des Tryparosans mit der schon früher geschilderten Ehrlichschen Cakesmethode erzielte Roehl ausgezeichnete Resultate, wie wir sie aus folgender Tabelle erkennen können.

Tabelle.

Tryparosanbehandlung von Mäusen nach der Cakesmethode.

Dosis der Farbbase pro Cake	Heilungen	Rezidive
0,03 g	12	0
0,02 „	5	0
0,015 „	5	0
0,01 „	6	0

Sogar mit der Schlundsonde kann man Mäusen Tryparosan ohne Schwierigkeit beibringen und damit gute Erfolge erzielen.

Das gelang Lewis Hart Marks[1]) mit einer von ihm angegebenen Methode. So kann man also selbst bei so kleinen Versuchstieren, wie es die Mäuse sind, die für die Praxis so wichtige stomachale Therapie benutzen.

Die Überlegenheit des Tryparosans über das Parafuchsin folgt auch aus Beobachtungen an parafuchsinfesten Trypanosomenstämmen. Gegen Parafuchsin ganz feste Stämme, bei denen also auch die größtmöglichen Farbstoffdosen ohne jede Wirkung bleiben, unterliegen nämlich noch der Einwirkung des Tryparosans. Behandelt man solche Stämme nun weiter mit Tryparosan, so werden sie schließlich auch vollkommen tryparosanfest. Die Tryparosanfestigkeit ist gleichsam als der höchste Grad der Fuchsinfestigkeit aufzufassen.

Parafuchsin und Tryparosan sind Mittel, die bei geeigneter Anwendung noch eine sehr merkwürdige und in gewisser Beziehung auch therapeutische Einwirkung entfalten können. Wenn eine Trypanosomeninfektion mit Parafuchsin oder mit Tryparosan nur unvollkommen behandelt wird, so braucht das nach einiger Zeit auftretende Rezidiv nicht unmittelbar den Tod der Versuchstiere zu bewirken.

Unter diesen Umständen kann die Infektion sich lange hinziehen. Man findet dann durch viele Tage immer nur spärliche Parasiten im Blute. Dann kommt es allmählich zu stärkerer Vermehrung, mehrere Tage ist die Zahl der Trypanosomen im Blut ungemein groß, aber plötzlich kann wieder kritisch ein spontanes Verschwinden der Parasiten aus dem Blute erfolgen und die Maus relativ lange noch am Leben bleiben. So lebte in den Versuchen von Roehl eine Maus, die nach einer ungenügenden einmaligen Tryparosaninjektion ein Rezidiv bekam, über ein halbes Jahr mit äußerst wechselndem Parasitenbefund. Durch besondere Versuche konnte festgestellt werden, daß die Trypanosomen durch die Fuchsinbehandlung eine biologische Veränderung erfahren. Überträgt man solche Trypanosomen auf normale Mäuse, so erkranken die Tiere meistens auch chronisch. Bei weiteren Passagen werden die Trypanosomen allmählich wieder wild, sie verlieren die Mitigation, wie diese

[1]) Über intrastomachale Behandlung trypanosomeninfizierter Mäuse Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie Bd. 2 (1909).

Abartung bezeichnet worden ist. Um die Trypanosomen zu mitigieren, bedarf es vielleicht gar nicht der Beihilfe des Tierkörpers. Wenigstens hat Browning gefunden, daß man auch durch Behandlung mit Parafuchsin in vitro Mitigation der Trypanosomen bei weiteren Passagen in Mäusen herstellen kann.

Die Mitigation muß man sich also als eine biologische Abänderung des Trypanosomenprotoplasmas vorstellen. Es gibt nun aber Beobachtungen von Werbitzki aus Ehrlichs Laboratorium, die histologisch die Protoplasmaumwandlung der Trypanosomen unter dem Einfluß von Arzneimitteln direkt demonstrieren. Bei der Einwirkung von Pyronin und Trypanrot schwindet der sogenannte Blepharoblast der Trypanosomen, also der für die Fortpflanzung notwendige Kern. Da nun die Trypanosomen erst dann gefährlich für den Körper ihres Wirtes werden, wenn sie sich schrankenlos vermehren können, so macht man sie ungefährlich, wenn man sie steril macht, ohne sie direkt zu töten.

Die Chemotherapie bei Spirochätenerkrankungen, insbesondere bei der Lues.

Die Lues ist bekanntlich eine der Krankheiten, die der Therapie seit jeher besonders zugänglich waren. Um aber die bestehenden schweren Lücken auszufüllen, mußte die Syphilis für die experimentelle Therapie erobert werden. Denn es hatte sich klar herausgestellt, daß die Empirie über das erreichte Stadium nicht herauskam. Nur systematische Tierversuche konnten eine neue Epoche der Syphilistherapie herbeiführen. Entscheidend wurde in dieser Richtung die Entdeckung von Metschnikoff und Roux, daß die Syphilis auf Affen übertragbar ist, und in ungeahnter Weise wurde das Experimentieren erleichtert, als durch Bertarelli, Parodi u. a. das Kaninchen als äußerst brauchbares Versuchstier für Experimente mit der Lues erkannt wurde. Nicht ganz so unbedingt notwendig war die Auffindung der Spirochaeta pallida durch Schaudinn und Hoffmann als Erreger der Krankheit für den Heilversuch. Immerhin hat der Nachweis des Verschwindens der Spirochäten bei chemotherapeutischen Versuchen große Dienste geleistet. Namentlich aber ermöglichte die Tatsache,

daß der Lueserreger als Spirochäte festgelegt wurde, das ganze Gebiet der Spirochätenkrankheiten mit Nutzen im Hinblick auf die Syphilis durchzuarbeiten. Nach den guten Erfahrungen bei den Trypanosomenkrankheiten im Gegensatz zu den bakteriellen Infektionen gingen die Chemotherapeuten mit viel größeren Hoffnungen in den Kampf gegen die Syphilis, seitdem sie den Feind als ein wahrscheinliches Protozoon betrachteten. Endlich sei auch noch erwähnt, daß die für die Klinik so bedeutsame Wassermannsche Serodiagnostik der Lues in den Dienst des therapeutischen Experimentes gestellt werden konnte, da sie eine objektive Kontrolle des Heileffektes unterstützt.

Wir übergehen die erste experimentelle Heilperiode, in der Metschnikoff sowie Neisser und seine Mitarbeiter syphilitische Affen mit einigem Erfolg mit Quecksilber behandelten und wollen gleich eine Schilderung der Kaninchensyphilis geben, da sie die Grundlage für die neuesten Experimente darstellt. Es ist das Verdienst Bertarellis, gezeigt zu haben, daß man Lues-Spirochäten in der Kaninchenkornea ansiedeln und von Kornea auf Kornea der lebenden Tiere weiter übertragen kann. Jedoch war es früher trotz mannigfacher Bemühungen wegen Mängel der Technik nicht gelungen, eine unzweifelhafte Syphilis an der Haut und den inneren Organen des Kaninchens zu erzeugen. Neuerdings hat man aber darin erhebliche Fortschritte gemacht und seit Parodis[1]) Publikation haben zahlreiche Experimentatoren bei Kaninchen ausgeprägte Erscheinungen der Syphilis hervorgerufen. Da das Kaninchen sich, wie schon bemerkt, als das wichtigste Versuchstier herausgestellt hat, wollen wir im Anschluß an eine erst neuerdings erschienene Arbeit von Uhlenhuth und Mulzer[2]) die Klinik und pathologische Anatomie der Kaninchenlues kurz schildern.

Aus möglichst frischen und unbehandelten Primäraffekten oder nässenden Papeln wird mittels eines Saugers spirochätenhaltiges Serum gewonnen und mit feinen Glaskapillaren direkt in die Hodensubstanz oder unter die Skrotalhaut von Kaninchen

[1]) Über die Übertragung der Syphilis auf den Hoden des Kaninchens. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 44 (1907).

[2]) Zur experimentellen Kaninchen- und Affensyphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 25.

eingeblasen. Will man infiziertes Gewebe eines Kaninchens auf ein anderes Kaninchen übertragen, so zerschneidet man es in kleine Stückchen und führt es mittels eines Troikarts in die zu impfenden Organe ein. Im Laufe der Kaninchenpassagen nimmt die Virulenz des Virus zu: Die Impfung wird bei einer größeren Zahl der Versuchstiere positiv, die Inkubationszeit wird kürzer.

Das klinische Bild, unter dem diese experimentell erzeugten Hodenerkrankungen verlaufen, tritt in drei Krankheitsformen in Erscheinung:

1. In Form eines Geschwürs auf der Skrotalhaut, das durchaus nicht immer an der Einstichstelle lokalisiert ist. Der Hoden und Nebenhoden ist hier meist vollkommen intakt. Das Geschwür selbst erscheint entweder als flache, uncharakteristische, meist mit einer trockenen Borke bedeckte Ulzeration oder Erosion und kann dann nur durch den Nachweis der Spirochaeta pallida als syphilitische Erkrankung sichergestellt werden, oder es entspricht mehr oder weniger dem menschlichen Primäraffekt, insbesondere dem an der Vorhaut lokalisierten. Dann zeichnet es sich aus durch rundliche oder ovale Form mit steilen Rändern und wallartig verdickter derber Umgebung. In dieser derben Indurationszone findet man dann besonders zahlreich die Spirochaeta pallida. Diese Veränderungen pflegen in 2—3 Wochen, meist mit Hinterlassung einer weißen Narbe, abzuheilen, während die Erosionen in der Regel schon nach 5—8 Tagen ohne weiteres spontan verschwinden.

2. In Form einer chronischen Hodenentzündung bei intakter Skrotalhaut. Auch hier lassen sich wieder zwei Arten der Erkrankung feststellen. Entweder vergrößert sich nach einer mehr oder weniger langen Inkubationszeit der Hoden und auch in geringerem Grade der Nebenhoden langsam und gleichmäßig, oft auf das Doppelte seiner ursprünglichen Größe, wird mehr rundlich oval, von derber, prall-elastischer Konsistenz und ist nicht mehr durch den Leistenkanal zurückzuschieben — Orchitis diffusa oder interstitialis syphilitica — oder es erkrankt nur ein Teil des Hodens in derselben Weise, der aber dann deutlich gegen das übrige Hodengewebe abgrenzbar ist — Orchitis circumscripta syphilitica. — In dem zähen, fadenziehenden, aber klaren Punktionssaft des so erkrankten Hodenparenchyms

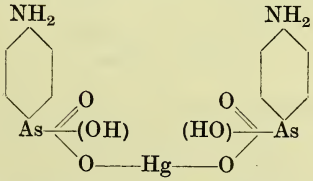
finden sich stets massenhaft typische Pallidae. Meist sind die entsprechenden Lymphdrüsen charakteristisch vergrößert.

3. In Form einer schwieligen Verdickung der Hodenhüllen, und zwar insbesondere der Tunica vaginalis. Auch hier erkrankt entweder ein größerer Teil der Tunica, der meist hüllen- oder mantelartig den oft verkleinerten, scheinbar atrophischen Hoden umgibt — Periorchitis diffusa syphilitica —, oder die Tunica ist nur stellenweise in Form mehr oder weniger breiter derber Platten verdickt — Periorchitis circumscripta syphilitica. Dieses derbe schwielenartige Gewebe enthält ebenfalls zahlreiche Pallidae. Die Leistendrüsen sind nur bei ausgedehnteren Erkrankungen wahrnehmbar vergrößert. Meist ist dann auch der darunterliegende Hoden in zirkumskripter Weise beteiligt. Der Periorchitis circumscripta stehen auch isolierte, erbsen- oder linsengroße knötchenartige Verdickungen nahe, die oft unmittelbar unter der Skrotalhaut fühlbar sind und massenhaft typische Spirochäten enthalten.

Diese lokale Lues kann durch Allgemeininfektion, Generalisierung der Syphilis, kompliziert sein.

Uhlenhuth[1]) und seine Mitarbeiter konnten nun die schwersten Formen dieser Erkrankungen durch eine einmalige Injektion von atoxylsaurem Quecksilber zum Schwinden bringen. Atoxylsaures Quecksilber ist das Quecksilbersalz der Arsanilsäure.

Uhlenhuth ging von der Vorstellung aus, daß er so die Spirochäten mit zwei Waffen zugleich angreifen könnte, der organischen Arsenverbindung und dem Quecksilber.



Mit einer einmaligen Einspritzung von 0,06 g dieser Verbindung konnte eine maximal entwickelte syphilitische Ke-

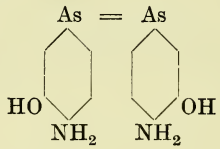
[1]) Uhlenhuth und Manteufel, Chemotherapeutische Versuche mit einigen neueren Atoxylpräparaten bei Spirochätenerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie Bd. 1 (1908).

ratitis in 5—6 Tagen vollständig zum Schwinden gebracht werden. Unbehandelte Kontrolltiere ließen einen entsprechenden Rückgang der Erscheinungen niemals erkennen.

Bei den Erkrankungen des Hodens und des Skrotums verschwinden ebenfalls sehr schnell die Spirochäten, die wallartigen Randverdickungen der Primäraffekte werden resorbiert, ebenso bei ausgeprägter Orchitis und Periorchitis das gallertige und fibröse Gewebe.

Bemerkenswert ist, daß diese Quecksilberverbindung, ebenso wie sie spirillozide Eigenschaften gewinnt, an trypanozider Kraft verliert. Ganz entsprechende Beobachtungen haben Ehrlich und seine Mitarbeiter gemacht, als sie jodierte Arsenophenole prüften. Diese Substanzen haben keinerlei trypanozide Funktionen, während die Jodverbindung deutlich bei Mäusen Spirillen abtötet, und zwar nach Versuchen von Roehl das Spirillum murium und von Hata das Spirillum Obermeyeri, den Erreger des Rekurrensfiebers.

Nach mannigfachen Versuchen fanden Ehrlich und Hata ein Derivat der Arsanilsäure, das man als ideales Spirochätenmittel bezeichnen kann. Mit diesem Präparat konnten die Spirochäten bei der Hühnerspirillose, beim Rückfallfieber und besonders auch bei der Syphilis schnell beseitigt werden. Es handelt sich um das salzsaure Salz des Dioxydiamidoarsenobenzols: $C_{12}H_{12}O_2N_2As_2$



Mit dem Dioxydiamidoarsenobenzol, das in der menschlichen Luestherapie zunächst als Ehrlich-Hata-Präparat Nr. 606 ausprobiert wurde, erzielte Hata bei der Kaninchensyphilis ganz hervorragende Heilerfolge. Sehr große Schanker konnten durch eine einmalige Dosis zur Heilung gebracht werden. Schon am nächsten Tage waren die vorher in größter Menge vorhandenen Spirillen nicht mehr vorhanden und es erfolgte im Verlaufe von 2—3 Wochen eine restlose Heilung mit einer kleinen Narbe.

Diese Substanz besitzt auch eine Eigenschaft, die sie besonders geeignet für Heilzwecke macht. Bei den verschiedensten Tieren ist nämlich ihre Heildosis weit kleiner als die tödliche Dosis. So vertragen z. B. Hühner 0,25 g pro Kilogramm, während schon 0,0075 g sie von den Spirillen der Hühnerspirillose befreit.

Die folgenden Tabellen lehren den Effekt der verschiedenen Präparate gegenüber der Spirillosenerkrankung der Hühner.

Heilversuche der Hühnerspirillose nach Hata.

Vor der Infektion	Nach der Infektion									
Gewicht	1. Tag	2. Tag (Behandlung)			3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	Gewicht
			Gewicht	Dose pro kg						
Kontrolle										
1370	—	+	1230	—	+++	+++	+++	+++	—	1080
1200	—	+	1150	—	++	++	+++	+++	—	1020
1280	—	+	1230	—	+++	+++	++++	—	—	1110
1160	—	+	1100	—	++	+++	++++	+	—	990
1380	—	+	1270	—	+++	++++	+++	—	—	1250
1050	—	+	1010	—	++	++	+++	tot	—	
Atoxyl. Dos. Toler. = 0,1 pro kg.										
1370	—	+	1280	0,03	—	—	—	—	—	1340
1130	—	+	1080	0,03	+	+	—	—	—	—
1420	—	+	1400	0,025	++	++	+++	—	—	1150
1680	—	+	1670	0,02	+	++	+++	—	—	1270
1310	—	+	1210	0,02	+	+	—	—	—	1200
1170	—	+	1140	0,02	++	+++	+	—	—	—
Arsenophenylglyzin. Dos. Toler. = 0,1 pro kg.										
1240	—	+	1090	0,05	+	—	—	—	—	1180
1360	—	+	1290	0,05	++	—	—	—	—	—
1470	—	+	1530	0,04	+	—	—	—	—	—
1890	—	+	1770	0,04	+	—	—	—	—	1780
1490	—	+	1330	0,035	++	—	—	—	—	1410
1630	—	+	1440	0,025	+	+	—	—	—	1520
Dioxydiamidoarsenobenzol. Dos. Toler. = 0,25 pro kg.										
1390	—	+	1250	0,03	—	—	—	—	—	1370
990	—	+	970	0,02	—	—	—	—	—	1020
1430	—	+	1400	0,015	—	—	—	—	—	1410
1490	—	+	1330	0,01	—	—	—	—	—	1650
1340	—	+	1290	0,01	—	—	—	—	—	1360
1270	—	+	1240	0,01	—	—	—	—	—	—

Vor der Infektion	Nach der Infektion.									
Gewicht	1. Tag	2. Tag (Behandlung)			3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	Gewicht
			Gewicht	Dose pro kg						
Dioxydiamidoarsenobenzol. Dos. Toler. = 0,25 pro kg.										
1550	—	+	1570	0,0075	—	—	—	—	—	1610
1190	—	+	1160	0,0075	—	—	—	—	—	—
1490	—	+	1400	0,005	+	+	—	—	—	1450
1410	—	+	1340	0,005	—	—	—	—	—	—
1210	—	+	1150	0,0035	—	—	—	—	—	1200
1180	—	+	1120	0,0035	—	—	—	—	—	—
1170	—	+	1100	0,0025	+	—	—	—	—	—

Erklärung: Spirillenzahl im Blut: — keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele.

Die Wirkung des Dioxydiamidoarsenobenzols bei der Lues wollen wir schließlich auch noch durch Versuchsprotokolle von Tomasczewski demonstrieren. Tomasczewski[1]) brachte Luesmaterial unter die Scrotalhaut von Kaninchen. Nach 10 bis 14 Tagen bildeten sich über diesen Impfstückchen Primäraffekte, die ziemlich groß waren, Bestand hatten und sehr reich an Spirochäten waren. Sechs Kaninchen mit großen, spirochätenreichen Primäraffekten wurde nun 15 mg der Substanz pro Kilo Körpergewicht intravenös injiziert. Im Dunkelfelde konnte festgestellt werden, daß die Spirochäten schon zwölf Stunden nach der Injektion verschwunden waren. Sie kehrten auch nicht wieder. Die Erscheinungen bildeten sich dauernd zurück und waren nach 10—14 Tagen vollkommen verschwunden. Die Kontrolltiere zeigten zu dieser Zeit noch große Primäraffekte.

Allgemeine Betrachtungen über die Aufgaben der Chemotherapie.

Bei der so hoch entwickelten Chemotherapie lohnt es sich, Klarheit darüber zu gewinnen, wie diese experimentelle Wissenschaft ihre Aufgaben als Hilfswissenschaft für die ärztliche

[1]) Über die Wirkung des Ehrlichschen Hatapräparats auf die Syphilis des Kaninchens. Berliner klin. Wochenschr. 1910 Nr. 33.

Therapie erfüllt. Denn die experimentelle Therapie muß ja nach einem Programm arbeiten, das der Praxis dient. Wir wollen nun, nachdem wir eine Reihe Einzeltatsachen kennen gelernt haben, auf die grundsätzlichen Gesichtspunkte der Chemotherapie die Aufmerksamkeit richten.

Wie jede antiparasitäre Therapie muß auch die Chemotherapie die Versuchstiere zunächst nach Methoden infizieren, die einen regelmäßigen Ablauf der Krankheit gewährleisten. Man stellt dann bei kleinen Versuchstieren wie Mäusen, die bequem Massenversuche zulassen, Tastversuche an, um wirksame chemische Gruppierungen herauszufinden. Hat man ein chemisches Element oder einen Atomkomplex als parasitizid erkannt, so untersucht man eine große Zahl von chemischen Substanzen, die in der günstigen Anordnung übereinstimmen, sich aber sonst nach anderen Richtungen unterscheiden. Man trifft nun die Auswahl nach zwei Momenten, einmal nach der möglichst großen parasitiziden Funktion, ferner aber nach der Ungiftigkeit für das infizierte Tier. Ist eine Substanz sehr wirksam gegenüber den Parasiten, so nennt man sie parasitotrop, übt sie starke Reaktionen auf die Organe der Versuchstiere aus, so spricht man von Organotropie. Bevorzugt wird nun natürlich ein Stoff, der nach Kräften parasitotrop und dabei recht wenig organotrop ist. Besondere Erfahrungen überzeugten Ehrlich, daß alles auf das Verhältnis der Organotropie zur Parasitotropie ankommt. Bei seinen Versuchen mit Arsanilderivaten machte Ehrlich die Beobachtung, daß nicht alle Mäuse-Individuen gleich empfindlich gegen die Arsanilsäure sind. Manche Mäuse vertragen größere Dosen. Es zeigte sich nun, daß diese Tiere auch erst durch entsprechend größere Arsanildosen von den Trypanosomen befreit werden. Die Desinfektion beginnt also bei beiden Gruppen erst, nachdem die Organe ihren Anteil an der körperfremden Substanz sich angeeignet haben. Es kommt also nicht nur auf die absolute Giftempfindlichkeit des tierischen Organismus und der Parasiten an, vielmehr vor allem auch auf das Verhältnis der Empfindlichkeit des Wirtes und der Parasiten.

Hat so eine Substanz bei einer Spezies alle Ansprüche befriedigt, so wird ihre Wirksamkeit und Giftigkeit bei möglichst vielen Versuchstierspezies durchgeprüft. Erhält man hier

ähnliche Resultate wie bei der ersten Spezies — und man wird möglichst diese Prüfung auch auf Affen ausdehnen —, so vergrößert sich die Chance, beim Versuch am Menschen keine Enttäuschung zu erleben. Ganz sind hier Fehlgriffe nicht zu vermeiden. Das lehrt das Beispiel des Arsazetins, der Azetylverbindung des Atoxyls, das bei den Versuchstieren große parasitizide Wirkungen mit geringer Giftigkeit vereinigte und beim Menschen in Stich ließ.

Bedeutsam ist die Dosierungsfrage. Ehrlich bezeichnet es als Ideal, daß man eine Infektion durch eine einmalige Dose eines Mittels heilen kann. Das nennt Ehrlich Therapia sterilisans magna. Diese Art des Vorgehens hat große Vorteile. Einmal gelingt so die Desinfektion des Organismus sicherer als bei einer Etappenbehandlung. Denn es hat sich gezeigt, daß die Parasiten, die dem ersten Angriff widerstanden haben, Neigung zeigen, arzneifest gegen die betreffende Heilsubstanz zu werden. Außerdem aber scheint der Organismus weniger dauernden Schaden von einer einmaligen akuten Schädigung durch die körperfremde, chemische Substanz zu erleiden als bei allmählicher chronischer Einwirkung. Auch schaltet man so Gefahren aus, die von der Überempfindlichkeit her drohen. Wir wissen ja, daß der Tierkörper nicht selten durch die Einwirkung von Stoffen eine Veränderung in der Richtung erfährt, daß er bei der zweiten Gelegenheit viel stürmischer mit der Substanz reagiert.

Man darf aber nicht übersehen, daß die hier in Betracht kommenden Verhältnisse ungemein kompliziert sind. Das zeigen Versuche, die Hata in Ehrlichs Laboratorium angestellt hat. Wenn man einem Huhn Dioxydiamidoarsenobenzol in die Brustmuskeln einspritzt, so beobachtet man, daß ein so behandeltes Tier 30—40 Tage vollkommen immun gegen Hühnerspirillose ist. Schnitt man bei solchen Hühnern den Muskel ein, so sah man eine gelbe Nekrose, die allmählich resorbiert wurde und mit der Zeit chemisch immer weniger von der Substanz enthielt. Wenn man den Hühnern aber das Präparat intravenös injiziert, so wird der Stoff rasch ausgeschieden und nach 3—4 Tagen gelingt die Infektion mit den Spirillen. Bei der intramuskulären Einverleibung scheint sich also ein Depot zu bilden, von dem aus der Körper immer wieder in Etappen mit dem Mittel versorgt

wird. Da man nun hier die Erfolge erzielt, die als Therapia magna sterilisans bezeichnet werden, so scheinen also die Grenzen nicht so scharf zu sein, wie man bei oberflächlicher Betrachtung vermuten könnte.

Wann soll man nun die Infektionen behandeln? Man könnte zunächst denken, möglichst bald nach der Infektion. Dazu könnte ja auch eine Analogie mit den Intoxikationen verleiten. Aber die Erfahrung lehrt, daß das nicht das Richtige ist. Und wir wissen auch, warum nicht. Bei der Infektion gelangen meistens nur sehr wenige Keime in den Organismus, die erst durch ihre Vermehrung und ihre Verbreitung im Körper gefährlich werden. Führt man nun das Heilmittel zu frühzeitig ein, so kann es schon ausgeschieden sein, bevor die Parasiten sich im Organismus verbreitet haben. Ja manchmal ist es sogar noch zu früh, wenn schon die allerersten Parasiten im kreisenden Blut nachweisbar sind. Wartet man wieder zu lange, so kommt man mit dem Heilmittel leicht zu spät, und das aus zwei wohl zu unterscheidenden Gründen. Erstens kann das Tier schon zu sehr geschädigt sein, so daß der Tod nicht mehr abzuwenden ist. Sodann aber wird der Körper leicht vergiftet, wenn bei der Zerstörung massenhafter Parasiten plötzlich eine Überschwemmung mit ihrer Leibessubstanz stattfindet.

Das führt uns gleich zu der Frage, wie im allgemeinen diese chemotherapeutischen Mittel wirken. Sehr häufig tritt eine direkte Abtötung ein, sobald die Parasiten und die Heilsubstanz im Körper zusammentreffen. Manchmal aber nimmt zunächst noch die Zahl der Mikroorganismen zu, um dann erst ganz schnell bis auf Null herunterzugehen. Bei der Abtötung zerfallen die Parasiten. Wir haben gesehen, daß das zu einer Vergiftung führen kann. Geschieht es aber in mäßigen Grenzen, so bedeutet es eine Unterstützung der Therapie. Durch die Inhaltssubstanzen der Parasiten wird nämlich allem Anschein nach eine Antikörperbildung ausgelöst. Sehr bald trifft man im Serum der Tiere parasitizide Antikörper, die nun die chemotherapeutische Einwirkung unterstützen. Bei der Chemotherapie kann aber jedes günstige Moment, wenn es nicht ausgenutzt wird, zum Unheil umschlagen. So geht es auch mit den Serum-Antikörpern. Kommt es bei der Behandlung zur Entstehung solcher Antikörper, ohne daß eine Sterilisation des Individuums

erreicht wird, so geschieht es leicht, daß die Parasiten nicht nur arzneifest, sondern auch serumfest werden. So sind dann die Rezidive naturgemäß besonders schwer zu bekämpfen, da diese Hilfe, die sonst bei den mannigfaltigsten Arzneien sich förderlich erweist, wegfällt.

Sehr häufig wird es zweckmäßig sein, ein Rezidiv mit einer Substanz von einem ganz anderen Typus zu bekämpfen als dem, dem die erste Substanz angehörte. Denn bei der Wiederanwendung desselben Mittels riskiert man Unwirksamkeit wegen der etwa entstandenen Arzneifestigkeit, ja sogar Verstärkung der Arzneifestigkeit, so daß der Schaden immer irreparabler wird.

Es gibt auch Situationen, bei denen man von Anfang an eine kombinierte Behandlung als rationell betrachten wird. Laveran hat wohl zuerst gefunden, daß man Trypanosomeninfektionen nicht selten durch die Nebeneinanderbenutzung von zwei Arzneimitteln noch heilen kann, wenn ein Mittel für sich allein versagt. Seitdem wir durch Ehrlich gelernt haben, daß die chemotherapeutischen Agentien der einzelnen Gruppen prinzipiell voneinander zu trennen sind, so daß auch die einzelnen Arzneifestigkeiten nicht identisch sind, verstehen wir auch, daß Parasiten durch das eine Mittel zugrunde gehen, wenn sie dem anderen widerstehen. Aber auch ein und dasselbe Individuum, ein einziges Trypanosoma, wird vielleicht mit größerer Sicherheit geschädigt, wenn sich gleichzeitig zwei Feinde auf ihn stürzen. Oder chemisch ausgedrückt: Das Protoplasma des Trypanosoma wird tiefgehender zersetzt werden, wenn z. B. gleichzeitig eine Arsenverbindung und das Trypanrot mit ihm reagieren.

Therapie der Neoplasmen.

Die experimentelle Pathologie der malignen Geschwülste, insbesondere des Karzinoms und des Sarkoms, hat zwar in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht, zu therapeutischen Endresultaten ist sie aber noch nicht gelangt. Wohl aber sind Befunde beobachtet worden, die für weitere therapeutische Studien von Bedeutung sind. Das Experimentieren mit Karzinom ist dadurch ermöglicht worden, daß man spontan bei Tieren vorkommende Krebse heute bequem von Versuchstier auf Versuchstier transplantieren kann. Ganz besonders wichtig ist es, daß Ehrlich auch die Virulenzsteigerung der Tierkrebse gelang. Ist man nämlich auf die Übertragung zufällig aufgefundener Geschwülste angewiesen, so erzielt man nicht selten nur eine sehr geringe Impfausbeute, nur bei einem kleinen Prozentsatz der Versuchstiere entsteht ein Karzinom. Durch systematische Fortzüchtung von Mäusekrebsen wuchs nun in Ehrlichs Versuchen der Prozentsatz der mit Erfolg geimpften Mäuse, so daß häufig 90—100 Proz. positive Impfungen erreicht wurden. Nachdem so reichlich für Versuchsmaterial gesorgt war, wurde auch sichergestellt, daß man Tiere gegen die Übertragung der malignen Geschwülste immunisieren kann. Damit ist die Berechtigung gegeben, sich um eine Immunotherapie und eine Serumtherapie des Karzinoms zu bemühen. Denn diese Heilmethoden sind überall dort denkbar, wo man gegen das schädliche Agens immunisieren kann und keineswegs auf die Existenz eines Erregers, auf die Anwesenheit von Mikroorganismen beschränkt.

Die künstlich zu hoher Virulenz gebrachten Karzinome benutzte Ehrlich[1]), um das Problem der Immunisierung gegen Neoplasmen, das zuerst Jensen mit Erfolg bearbeitet hatte,

[1]) Experimentelle Karzinomstudien an Mäusen. Arbeiten aus dem Kgl. Institut f. experim. Therapie, 1. Heft 1906.

befriedigend zu lösen. Ehrlich fand nämlich, daß Mäuse, die in geeigneter Weise vorbehandelt werden, gegen die sonst absolut sichere Impfung mit dem virulenten Material immun sind. Die Vorbehandlung kann nun darin bestehen, daß die Mäuse mit Spontantumoren vorbehandelt werden. Die Impfung mit diesen Tumoren hat ja, wie wir gesehen haben, so selten Erfolg, daß man ihn vernachlässigen kann. Impfte Ehrlich diese Tiere nun nach einiger Zeit mit virulentem Krebs oder Sarkom nach, so erwiesen sich eine Reihe von Mäusen als immun.

Eine Tabelle aus Ehrlichs Arbeit wird das belegen.

Tabelle.

Vorimpfung mit Stamm	Zeitintervall	Nachimpfung mit Stamm	Resultat		Kontrolle	
82	32 Tage	11 Karzinom	6 pos.	10 neg.	10 pos.	1 neg.
82	32 „	16 Sarkom	4 „	11 „	17 „	3 „
			10 pos.	21 neg.	27 pos.	4 neg.
84—87	9 Tage	11 Karzinom	1 pos.	5 neg.	26 pos.	1 neg.
84—87	20 „	11 „	5 „	10 „	19 „	4 „
84—87	30 „	11 „	1 „	8 „	13 „	3 „
84—87	37 „	11 „	4 „	4 „	15 „	0 „[1])
84—87	63 „	11 „	3 „	9 „	14 „	4 „
			14 pos.	36 neg.	87 pos.	12 neg.
89—94	24 Tage	11 Karzinom	4 pos.	43 neg.	9 pos.	3 neg.

Eine Anzahl Mäuse wurden mit einem einzigen oder mit einer Mischung mehrerer spontan entstandener avirulenter, insbesondere hämorrhagischer Tumoren, die erfahrungsgemäß so gut wie niemals transplantabel sind, ohne Erfolg geimpft. Nach einem Zeitraum von 9 Tagen bis 2 Monaten wurden die Tiere mit vollvirulentem Karzinom resp. Sarkommaterial nachgeimpft, während gleichzeitig eine größere Anzahl normaler nicht vorgeimpfter Tiere als Kontrolle dienten. Mit einer einzigen Ausnahme, in der bei der Nachimpfung noch die Hälfte der Tiere Tumoren bekam, schwankt die durch die Vorimpfung erzielte

[1]) Die ungünstigeren Resultate dieser Versuchsreihe sind vermutlich auf eine Infektion zurückzuführen, die eine frühzeitige Ausstoßung der Impfmasse bewirkte, noch ehe genügende Mengen zur Resorption gelangt waren.

Immunität ungefähr zwischen 60 und 90 Proz., während die Impfung bei den Kontrolltieren in etwa 70—100 Proz. positiv verlief.

Die nächste Tabelle gibt Resultate einer Versuchsmethode, die im Prinzip der eben besprochenen nahesteht. Ehrlich fand nämlich, daß die Mäuse, die die Impfung mit einem wenig virulenten Tumor, ohne karzinomatös zu werden, überstanden hatten, dann auch eine mehr oder weniger große Immunität gegen die virulenten Geschwülste besaßen.

Tabelle.

Vorimpfung mit Tumor 5. Karzinom.

Nachgeimpft mit Tumor	Zeitintervall	Resultat		Kontrolle	
11 Karzinom	24 Tage	0 pos.	4 neg.	11 pos.	1 neg.
11 „	$2^1/_2$ Monate	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	3 „	2 „	4 „	5 „	1 „
		2 pos.	14 neg.	34 pos.	3 neg.

Vorimpfung mit Tumor 7. Sarkom.

5 Karzinom	1 Monate	0 pos.	6 neg.	16 pos.	2 neg.
7 Sarkom	$2^1/_4$ „	2 „	5 „	13 „	3 „
7 „	$2^1/_2$ „	0 „	12 „	12 „	0 „
11 Karzinom	1 „	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	1—2 „	0 „	5 „	19 „	9 „
16 „	$1^1/_2$ „	0 „	6 „	5 „	1 „
Sarka „	2 „	0 „	4 „	9 „	5 „
		2 pos.	44 neg.	92 pos.	21 neg.

Vorimpfung mit Tumor 11. Karzinom.

5 Karzinom	$1^1/_2$—2 Monate	0 pos.	6 neg.	16 pos.	2 neg.
7 „	1 „	0 „	3 „	6 „	2 „
7 Sarkom	70 Tage	2 „	4 „	13 „	3 „
11 Karzinom	1—3 Monate	0 „	35 „	13 „	3 „
11 „	1 „	1 „	2 „	5 „	3 „
11 „	1 „	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	3 „	0 „	6 „	5 „	1 „
Sarka „	1 „	0 „	3 „	5 „	3 „
		3 pos.	65 neg.	81 pos.	18 neg.

Vorimpfung mit Tumor 16. Sarkom.

Nachgeimpft mit Tumor	Zeitintervall	Resultat		Kontrolle	
5 Karzinom	3 Wochen	0 pos.	6 neg.	16 pos.	2 neg.
7 Sarkom	3—3½ Monate	1 „	13 „	13 „	3 „
11 Karzinom	2—3 Wochen	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	17 Tage	0 „	4 „	17 „	3 „
16 „	19 Tage bis 2 Monate	0 „	7 „	12 „	0 „
16 „	3 Wochen	0 „	6 „	5 „	1 „
16 „	2 Monate	1 „	5 „	19 „	9 „
		2 pos.	47 neg.	100 pos.	19 neg.

Vorimpfung mit Tumor 18. Karzinom.

5 Karzinom	1—1½ Monate	0 pos.	6 neg.	16 pos.	2 neg.
11 „	1½ „	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	1½ „	0 „	6 „	5 „	1 „
		0 pos.	18 neg.	39 pos.	4 neg,

Vorimpfung mit Tumor 42. Karzinom.

5 Karzinom	2½ Monate	4 pos.	2 neg.	16 pos.	2 neg.
7 „	1 „	1 „	2 „	6 „	2 „
11 „	1 „	1 „	2 „	5 „	3 „
11 „	2½ „	0 „	6 „	18 „	1 „
11 „	25 Tage	0 „	4 „	11 „	1 „
16 Sarkom	2½ Monate	4 „	3 „	5 „	1 „
Sarka „	1 „	1 „	2 „	5 „	3 „
		11 pos.	21 neg.	66 pos.	13 neg.

Vorimpfung mit Tumor 54. Sarkom.

5 Karzinom	2 Monate	0 pos.	6 neg.	16 pos.	2 neg.
7 „	1 „	1 „	2 „	6 „	2 „
11 „	25 Tage	1 „	3 „	11 „	1 „
11 „	1 Monate	1 „	2 „	5 „	3 „
11 „	2½ „	1 „	5 „	18 „	1 „
16 Sarkom	2½ „	2 „	4 „	5 „	1 „
Sarka „	1 „	1 „	2 „	5 „	3 „
		7 pos.	24 neg.	66 pos.	13 neg.

Diejenigen Tiere aus Karzinom- resp. Sarkomserien, bei denen die Impfung erfolglos geblieben ist und die als „Nuller" bezeichnet werden, wurden nach etwa 14 Tagen bis 3½ Monaten mit vollvirulentem Karzinom- resp. Sarkommaterial nachgeimpft. Es zeigte sich, daß nur in ganz vereinzelten Fällen die zweite Impfung bei diesen Tieren ein positives Resultat ergibt. Nur

bei der Vorimpfung mit Tumor 42 sowie 54 war das Resultat etwas ungünstiger.

Endlich bringen wir auf S. 114 eine Tabelle Ehrlichs, die lehrt, bis zu welcher Höhe die Immunität sich durch wiederholte Impfungen steigern läßt. Die Versuche wurden derartig angestellt, daß Tiere, die entweder mit einem avirulenten Spontantumor (78—81, 82, 84—87, 89—94) oder mit einem ziemlich virulenten Tumor aus Impfserien (5, 11, 42, 54, 67) vergeblich vorgeimpft waren, mehrmals bis zu vier Malen, mit einem vollvirulenten Material nachgeimpft wurden. Auf diese Weise wird die Immunität so gesteigert, daß, wie die Tabelle ergibt, die letzte Impfung nur bei zwei von 95 Tieren anging, während die Kontrollimpfungen 114mal positiv und nur 21 mal negativ verliefen. Von den zwei positiven Resultaten war noch dazu das eine nicht einwandsfrei.

Daß man gegen maligne Geschwülste immunisieren kann, ist also durch diese Versuche Ehrlichs und durch ebenfalls sehr wertvolle Beobachtungen anderer Autoren ganz sichergestellt. Es hat sich dann noch weiter ergeben, daß meistens die Immunität nicht auf einen bestimmten Typus der Geschwülste beschränkt ist. Vielmehr ist ein gegen Karzinom immunisiertes Tier auch gegen Sarkom und Chondrom und umgekehrt ein gegen Sarkom oder Chondrom immunisiertes Tier gegen Karzinom immun, es hat Panimmunität erworben. Von theoretischer, aber vielleicht in Zukunft auch von praktisch-therapeutischer Bedeutung ist, daß die Neoplasmen-Immunität auch durch Vorbehandlung mit normalen Gewebsteilen (Embryonenorgane, Blut, Organe von erwachsenen Tieren) erworben werden kann. Namentlich eine Beobachtung von Lewin könnte einmal sich auf Verhältnisse der klinischen Medizin übertragen lassen. Nach Lewin kann man nämlich Ratten mit Mäusetumoren immunisieren, so daß man bei nahestehenden Spezies also Zellmaterial der verwandten Spezies zur Immunisierung verwerten könnte.

Besonders die Beobachtungen, daß auch Behandlung mit normaler Körpersubstanz gegen Neoplasmen immunisiert, veranschaulichen, daß wir hier Phänomene vor uns haben, die nicht ohne weiteres mit der Immunisierung gegen körperfremde Stoffe identifizierbar sind. Für zukünftige, therapeutische Nutz-

Tabelle.

Immunisierung durch mehrfache Vorimpfungen.

Erste Impfung mit Stamm	Zeitintervall Tage	Zweite Impfung mit Stamm	Zeitintervall Tage	Dritte Impfung mit Stamm	Zeitintervall Tage	Vierte Impfung mit Stamm	Zeitintervall Tage	Fünfte Impfung mit Stamm	Schlußresultat	Kontrollen der zweiten Impfung	Kontrollen der dritten Impfung	Kontrollen der vierten Impfung	Kontrollen der fünften Impfung
84—87	30	11	26	11					0 pos. 8 neg.	13 pos. 3 neg.			
89—94	24	11	16	11					1 „ 42 „	9 „ 3 „			
84—87	63	11	29	11	26	11			0 „ 6 „	14 „ 4 „	13 pos. 3 neg.		
84—87	20	11	72	11	26	11			1 „ 7 „	19 „ 4 „	13 „ 3 „		
84—87	37	11	55	11	26	11			0 „ 5 „	14 „ 1 „	13 „ 3 „		
84—87	9	11	85	11	26	11			0 „ 1 „	23 „ 2 „	13 „ 3 „		
78—81	66	11	79	11	17	11			0 „ 1 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „		3 negativ
82	32	11	79	11	17	11			0 „ 3 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „		
11	19	11	79	11	17	11			0 „ 3 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „		
5	34	11	79	11	17	11			0 „ 1 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „		
82	33	11	79	11	22	11	26	11	0 „ 2 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 pos. 3 neg.	
5	24	11	78	11	22	11	26	11	0 „ 1 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 „ 1 „	3 positiv
54	25	11	78	11	22	11	26	11	0 „ 2 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 „ 1 „	
42	21	11	78	11	22	11	26	11	0 „ 3 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 „ 1 „	
67	24	11	78	11	22	11	26	11	0 „ 2 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 „ 1 „	
									Summe 2 pos. 93 neg.	114 positiv		21 negativ[1])	

[1]) Diese Gesamtsumme der Kontrollen ergibt sich nicht aus einer einfachen Addition der einzeln in den Tabellen angeführten Zahlen, da, wie die Tabelle zeigt, vielfach zu verschiedenen Vorimpfungen dieselben Kontrollen gehören.

anwendungen werden Beobachtungen von Kraus, Ranzi und Ehrlich[1]) darauf hinweisen, daß die Immunität der einzelnen Gewebsbezirke von verschiedener Dignität ist. Die Autoren fanden nämlich, daß die Existenz eines subkutanen Tumors die Subcutis gegen Reinfektion immunisiert. Diese Immunität bleibt auch bestehen, wenn der Tumor durch Exstirpation oder andere therapeutische Eingriffe beseitigt wird, sie schützt aber nur die Subcutis, dagegen nicht den Gesamtorganismus. So kann also noch im Peritoneum, in der Leber oder im Hoden ein Tumor sich entwickeln. Im Gegensatz dazu verleiht ein Peritonealtumor dem ganzen Organismus eine allgemeine Immunität. Man muß wohl annehmen, daß sowohl die Gewebszellen Änderungen erfahren, als auch daneben lösliche Stoffe in den Kreislauf gelangen, die Immunität bewirken. Neuere Untersuchungen von Uhlenhuth, Haendel und Steffenhagen[2]) führen zu denselben Anschauungen.

Wir könnten nun die Versuche schildern, die man zu dem Zwecke gemacht hat, die Immunisierung zur Immunotherapie auszubilden und das Serum von vorbehandelten Tieren zur Behandlung von krebskranken Tieren zu benutzen. Es genügt aber, die Resultate dieser Bemühungen dahin zusammenzufassen, daß eine wesentliche Beeinflussung von Geschwülsten vorläufig in konstanter und leicht reproduzierbarer Form noch nicht erzielt worden ist.

Auch die Chemotherapie hat bisher gegen die Neoplasmen noch nichts Entscheidendes ausrichten können, obwohl schon manches versucht worden ist. Sicherlich ist sogar viel mehr auf diesem Gebiete gearbeitet worden, als aus den vorliegenden Publikationen direkt zu entnehmen ist. Denn die negativen Resultate werden meistens nicht veröffentlicht. Es muß aber nachdrücklich betont werden, daß noch so viele Enttäuschungen bei derartigen Problemen nicht mutlos machen dürfen. Bei diesen Fragestellungen, in deren Kategorie die Therapie der Neoplasmen gehört, tappt man so im Dunkeln, daß man vorläufig alles

---

[1]) Studien über Immunität bei malignen Geschwülsten. Zeitschr f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie Bd. 6 (1910).

[2]) Beobachtungen über Immunität bei Rattensarkom. Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie Bd. 6 (1910).

mögliche probieren muß und sich rationelle Gesichtspunkte für die Forschung erst noch herausstellen müssen.

Einen entscheidenden Fortschritt wird man erst feststellen können, wenn ein Krebsmittel gefunden sein wird, das durch den Kreislauf zu der Geschwulst und ihren Metastasen gelangt. Denn gerade da, wo das Messer des Chirurgen nichts ausrichten kann, wird die interne Therapie ihre Aufgaben zu erfüllen haben. Sollte ein Serum in Frage kommen, so müßte es eben sehr viel stärker von den Geschwulstzellen als von den normalen Geweben des Körpers angezogen werden. Bei einem chemotherapeutischen Präparat müßte in der Sprache der heutigen Pharmakologie die Tropie zu den Neoplasmen viel ausgeprägter sein als die Tropie zu den Organen des Tieres. Die hier sich ergebende Aufgabe muß unbedingt als eine lösbare bezeichnet werden. Denn die chemische Zusammensetzung der Neoplasmen unterscheidet sich von der der Körperorgane. Also muß auch ihre chemische Reaktionsfähigkeit eine andere sein. Bei der enormen Variationsbreite, die die Chemie bei ihren unzähligen Substanzen ermöglicht, müssen sich ja Konstitutionen mit Affinitäten herausfinden lassen, die nur auf die Geschwulstzellen und nicht auf den Organismus eingestellt sind.

Wir schildern nun therapeutische Versuche, die sich nur das verhältnismäßig bescheidene Ziel setzen, eine lokale Einwirkung auf Krebse auszuüben: zunächst die Einwirkung von Radiumstrahlen auf das Karzinom der Mäuse, die Apolant[1]) studiert hat.

Die Mäuse wurden so mit Radium bestrahlt, daß möglichst isoliert nur der Tumor von den Strahlen getroffen wurde. Zu diesem Zwecke wird die Maus durch Klemmpinzetten fixiert. Zur Vermeidung jeglichen Druckes wird die an einem Faden aufgehängte oder in einem Stativ festgeklemmte Kapsel, die das Radium birgt, dem Tumor nur so weit genähert, daß ein ganz leichter Kontakt zwischen der äußeren Haut und dem Glimmerplättchen, das die Kapsel verschließt, hergestellt ist. Zur Bestrahlung wurden Mäuse mit sehr bösartigen Krebstumoren verwandt. Besser als durch jeden erläuternden Text

[1]) Über die Einwirkung von Radiumstrahlen auf das Karzinom der Mäuse. Deutsche med. Wochenschr. 1904.

wird das von Apolant erreichte Resultat durch die Abbildungen des Autors demonstriert. (Tabellen A bis D, Seite 118 bis 121.)

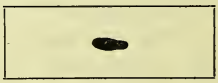
Die Erfolge sind gewiß ausgezeichnet und werden, was die hier in Frage kommende lokale Einwirkung angeht, nur durch die Empfindlichkeit des normalen Gewebes gegenüber den Radiumstrahlen begrenzt.

Die histologische Untersuchung klärte dann auch darüber auf, wie die Strahlenwirkung im einzelnen auf das Karzinom sich äußert. Die Karzinomzellen schwinden und es ist eine akut oder chronisch verlaufende Bindegewebswucherung zu bemerken. Die absterbenden Krebszellen unterliegen einer vollkommenen Resorption. Auch bei dem therapeutisch nicht beeinflußten Karzinomverlauf gehen massenhaft Zellen zugrunde, werden aber nicht resorbiert, sondern als umfangreiche nekrotische Massen abgelagert.

Man hat noch alle möglichen andere lokale Einwirkungen studiert. (Biersche Stauung, Entzündung, Pyocyanase, anämisierende Mittel, Fermente usw.) Moreschi fand, daß Unterernährung das Wachstum der Mäusegeschwülste verlangsamt. Besonders interessant scheinen mir neuerdings publizierte Versuche von Reicher,[1]) der mit Hilfe von Adrenalin Karzinome und Sarkome von Mäusen und Ratten zur Rückbildung zu bringen versuchte. Reicher spritzte an Sarkom erkrankten Ratten und mit Krebs behafteten Mäusen subkutan Adrenalin in die Umgebung der Tumoren. Innerhalb von 3 bis 4 Wochen wurden mit dieser Behandlung die Tumoren bis auf erbsen- bis bohnengroße nekrotische Reste zum Schwinden gebracht. Wenn bei Tieren gar nicht erst die Entstehung eines Tumors abgewartet wurde, sondern sofort nach der Impfung mit Adrenalinbehandlung begonnen wurde, so war die Impfausbeute bei den Adrenalintieren bedeutend geringer als bei den Kontrolltieren. So ergab eine unbehandelte Sarkomreihe nach 3 Wochen 4 hühnereigroße Tumoren, 8 taubeneigroße, 2 walnußgroße und 3 Nuller, dagegen die Adrenalinreihe in gleicher Zeit 1 walnußgroßen Tumor, 8 haselnußgroße Tumoren und 10 Nuller. Im Laufe einer weiteren Woche gingen aber

[1]) Experimentelle Beiträge zur Therapie maligner Tumoren. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 21. Vgl. auch Deutsche mediz. Wochenschr. 1910 Nr. 29.

A. Die bestrahlten Tiere der ersten Serie.

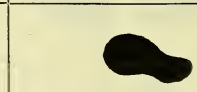
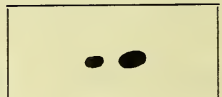
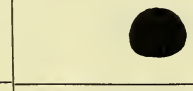
	Größe des Tumors bei Beginn der Bestrahlung	Zahl und Dauer der Einzelbestrahlungen	Zeitraum der Bestrahlungen	Resultat
Maus 1		6 à 5 Minuten	17 Tage	resorbiert
Maus 2		9 à 5 Minuten	23 Tage	resorbiert
		2 à 5 Minuten	8 Tage	resorbiert
Maus 3		9 à 5 Minuten	14 Tage	resorbiert
Maus 4		9 à 6 Minuten	22 Tage	resorbiert
Maus 5		9 à 10 Minuten	16 Tage	resorbiert
Maus 6		8 à 8 Minuten	14 Tage	resorbiert
		12 à 8 Minuten	21 Tage	
Maus 7 primär[1])		17, davon 3 à 12, 5 à 24, 3 à 20 und 6 à 10 Minuten	34 Tage	
			(20 Tage)	
sekundär		9 à 10 Minuten	14 Tage	resorbiert

[1]) Da diese Maus bei der zweiten Bestrahlung des Tumors durch ungeschicktes Aufspannen eine erhebliche Verletzung am Halse erlitt, mußte die weitere Behandlung 12 Tage, bis zur Heilung der Wunde, sistiert werden. In der Zwischenzeit war die Geschwulst bis auf die in der eingeklammerten Figur abgebildete Größe gewachsen. Der Zeitraum von der Wiederaufnahme der Bestrahlungen bis zum Tode des Tieres betrug 20 Tage.

B. Die Kontrolltiere der ersten Serie.

Maus 8	18. Januar		24. Februar		
Maus 9	18. Januar		24. Februar		
Maus 10	18. Januar		24. Februar		
Maus 11	18. Januar		24. Februar		
Maus 12	18. Januar		gest. 5. Februar		stabil
Maus 13	18. Januar		gest. 5. Februar		s abil

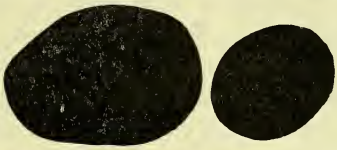
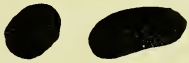
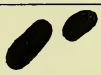
C. Die bestrahlten Tiere der zweiten Serie.

	Größe des Tumors bei Beginn der Bestrahlung	Zahl und Dauer der Einzelbestrahlungen	Zeitraum der Bestrahlungen	Resultat
Maus 1		5 à 5 Minuten	9 Tage	resorbiert
Maus 2		5, davon 4 à 10 und 1 à 20 Minuten	6 Tage	[1]
Maus 3		4 à 5 Minuten	6 Tage	[1]
Maus 4		9 à 15 Minuten	14 Tage	resorbiert
Maus 5		14, davon 9 à 20 und 5 à 10 Minuten	24 Tage	resorbiert
Maus 6		12, davon 3 à 10 und 9 à 20 Minuten	16 Tage	
Maus 7		18, davon 7 à 15, 10 à 30 und 1 à 20 Minuten 11, davon 6 à 10, 2 à 15 und 3 à 30 Minuten	24 Tage 14 Tage	
Maus 8		12, davon 7 à 30, 4 à 45 und 1 à 60 Minuten	14 Tage	

[1]) Am siebenten Tage zur mikroskopischen Untersuchung getötet.

SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF LEEDS

D. Die Kontrolltiere der zweiten Serie.

Maus 9	28. Januar		24. Februar	
Maus 10	28. Januar		24. Februar	
Maus 11	28. Januar		24. Februar	
Maus 12	28. Januar		24. Februar	
Maus 13	28. Januar		24. Februar	
Maus 14	28. Januar		24. Februar	
Maus 15	30. Januar		24. Februar	
Maus 16	28. Januar		24. Februar	
Maus 17	28. Januar		gest. 5. Februar	stabil
Maus 18	28. Januar		20. Februar	resorbiert
Maus 19	28. Januar		15. Februar	resorbiert

auch diese Tumoren ganz zurück. Noch günstigere Ergebnisse gegenüber der Kontrollserie zeigt eine Karzinomreihe mit 33 Heilungen und bloß 1 erweichten, erbsengroßen Tumor. Mischen des Tumorbreies mit Adrenalin vor dem Impfen oder Immunisieren der Tiere mit Adrenalin hat keinen wesentlichen Erfolg. Bei den zahlreichen geheilten Tieren sind bloß in zwei Fällen Rezidive aufgetreten, die aber einer kurzdauernden Behandlung wichen.

Mikroskopisch sieht man zunächst herdweise Nekrosen auftreten, meist zuerst im Innern der Tumoren. Diesen Nekrosen geht keine Entzündung voraus, die etwa die Ursache der Nekrosen sein könnte. Erst wenn die Nekrosen sich ausdehnen, bildet sich ringsherum eine kleinzellige Infiltration und eine starke Blutgefäßerweiterung.

Das Adrenalin verengert bekanntlich die Gefäße. Man kann also daran denken, daß durch die Einspritzungen die Ernährung des Tumors gelitten hat. Da nun das schnellwachsende Geschwulstgewebe auf eine besonders intensive Ernährung angewiesen ist, so wäre die Rückbildung der Geschwulst zu verstehen. An dieser Stelle kann man sich vergegenwärtigen, wie Ehrlich sich das Zustandekommen der Neoplasmenimmunität vorstellt. Ehrlich knüpft eben auch an den Nahrungsbedarf der Tumoren an und rechnet damit, daß durch geeignete Eingriffe der Nahrungsstrom zu der Geschwulst unzureichend gestaltet wird. Dadurch leidet das Wachstum der Geschwulst. Diese Form der Immunität bezeichnet Ehrlich als athreptische Immunität oder als Athrepsie.

Therapie der Entzündung.

Zu den alltäglichsten Erscheinungen, die der Therapeut zu beobachten Gelegenheit hat, gehört die Entzündung, mag er nun eine durch Infektionen oder andere Schädlichkeiten entstandene Entzündung bekämpfen müssen, oder mag ihm die Entzündung als ein Teil der Reaktionen entgegentreten, die bei Heilungsvorgängen sich abspielen. So altbekannt diese Phänomene auch sind, so viel anatomisch darüber auch gearbeitet worden ist, hat doch erst seit Biers[1]) originellen Darlegungen die Aufmerksamkeit sich in der Richtung experimentell-therapeutischer Bestrebungen diesem Gebiet wieder zugewandt. Bier betonte die große Bedeutung der Hyperämie; er unterscheidet die aktive Hyperämie, die im allgemeinen mit der arteriellen Hyperämie identisch ist. Bei dieser Form der Hyperämie strömt in das Gefäßgebiet des betreffenden Körperteils mehr Blut. Die passive Hyperämie, die sich etwa mit der venösen Hyperämie deckt, kommt dadurch zustande, daß das Gefäßnetz der Körperregion durch Verminderung des venösen Abflusses stärker gefüllt wird. Die passive Hyperämie ist also eine Stauungshyperämie.

Wir wollen nun einige Experimente kennen lernen, die zeigen, daß die Hyperämie auf Reaktionen einen bemerkbaren Einfluß ausübt, die für die Heilungsvorgänge von Bedeutung sind.

In der Augenheilkunde werden mit günstigem Erfolge bei verschiedenen Augenkrankheiten subkonjunktivale Kochsalzeinspritzungen angewandt, die mit einer offenkundigen Hyperämie des Auges verbunden sind. Wessely[2]) machte bei Kaninchen

---

[1]) Hyperämie als Heilmittel.

[2]) Experimentelles über subkonjunktivale Injektionen. Deutsche mediz. Wochenschr. 1903, Nr. 7 u. 8.

derartige Einspritzungen, indem er ihnen unter die Conjunctiva 5—10proz. Kochsalzlösungen spritzte. Darauf nahm der Eiweißgehalt des Kammerwassers zu, und Antikörper wie Typhusagglutinine oder Hämolysine, die im Blutserum des Versuchstieres kreisten, traten in das Kammerwasser über. Durch die hyperämische Erweiterung der Konjunktivalgefäße wird also — anscheinend auf reflektorischem Wege — ein Reiz auf das Ziliargefäßsystem ausgeübt, der hier eine verstärkte Sekretion zustande bringt. Die Antikörper werden hier also durch die Hyperämie dem Auge zugeführt und können hier Heilwirkungen entfalten.

Nötzel[1]) zeigte direkt, daß eine durch Stauung bewirkte Hyperämie so bakterizid wirken kann, daß eine Lebensrettung von Versuchstieren dadurch möglich ist. Nötzel gelang es in 51 von 67 Fällen, Kaninchen, denen er in Körperteile, die unter dem Einflusse einer kräftigen Stauungshyperämie standen, sonst sicher tötende Dosen von Milzbrandbazillen und sehr virulenten Streptokokken einimpfte, am Leben zu erhalten. Nur 16 Tiere starben. Und bei diesen war nach Biers Ansicht die Stauung so angebracht worden, daß eine Ernährungsschädigung des Körperteils hervorgerufen wurde.

Daß in der Tat die Stauungshyperämie ganz allein den Tod der Tiere verhindert hatte, geht daraus hervor, daß dieselben sämtlich einige Wochen später mit denselben Bakterien ohne Stauungshyperämie geimpft, an der Infektion zugrunde gingen, ebenso wie alle Kontrolltiere.

Aktive Hyperämie befördert die Resorption, was zum Zwecke der Beseitigung von Ödemen und verschiedenen Flüssigkeitsansammlungen exsudativer oder transsudativer Art wünschenswert sein kann. Um das experimentell sicherzustellen, machte Klapp[2]) Versuche an Hunden. Klapp spritzte Hunden am Hinterbein Milchzucker subkutan ein und brachte dann das Bein für die Dauer von 20 Minuten bis 2 Stunden in einen Heißluftkasten, wodurch eine aktive Hyperämie zustande kommt.

---

[1]) Nötzel, Über die bakterizide Wirkung der Stauungshyperämie nach Bier. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 60, Heft 1, und Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chirurgie, 28. Kongreß 1899, Bd. II, S. 661.

[2]) Über parenchymatöse Resorption. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47 (1901).

Unter 18 Versuchen traten in 2 Fällen nur geringe Unterschiede auf. In den übrigen Fällen aber fand sich eine sehr starke Beschleunigung der Resorption um das Doppelte und mehr. Da sich der Milchzucker bequem im Urin quantitativ nachweisen läßt, sind diese Versuche ohne besondere Schwierigkeiten durchführbar.

Es ist ohne weiteres klar, daß umgekehrt eine experimentell erzeugte lokale Anämie die Resorption verzögern kann. Ebenso wie die Anämie wirkt auch die Stauungshyperämie, bei der ja der venöse Abfluß und damit die Resorption herabgesetzt ist. Man kann sich sehr gut vorstellen, daß bei dieser verlangsamten Zirkulation giftige Substanzen lokal durch die an Ort und Stelle befindlichen Enzyme zersetzt und damit vom Gesamtorganismus ferngehalten werden können.

Die Stauungshyperämie fördert aber auch die Heilung direkt dadurch, daß sie die Gewebsneubildung begünstigt. Bum[1]) erzeugte in der Diaphyse der Tibiae junger Hunde Knochenbrüche. Die Glieder wurden bei gestrecktem Fuß- und Kniegelenk eingegipst. Vom nächsten Tage an wurde am Oberschenkel der einen Seite täglich für die Dauer von $1^1/_2$ Stunden eine Stauungsbinde angelegt. An dieser Seite schritt die Bildung des Kallus rascher vor als auf der anderen Seite. Die Ablagerung von Kalksalzen schien durch die Hyperämie vermehrt zu sein.

Neuerdings hat J. Schäffer[2]) planmäßige Versuche darüber angestellt, wie sich im Tierversuch eine Entzündung, die durch bestimmte, quantitativ dosierbare Reize bewirkt wird, durch lokale Behandlungsmethoden beeinflussen läßt.

Wie wir gleich sehen werden, legte Schäffer besonderes Gewicht darauf, seine Heilerfolge durch Kontrollen zu prüfen. Es wurden nämlich an symmetrischen Stellen eines Versuchs-

---

[1]) Die Entwicklung des Knochenkallus unter dem Einflusse der Stauung. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 67, S. 652 (1902), und Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Stauung auf die Entwicklung des Knochenkallus. Zentralbl. f. Chirurgie 1901, Nr. 47.

[2]) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der lokalen Behandlung auf die Entzündung. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 18 und 19, und Der Einfluß unserer therapeutischen Maßnahmen auf die Entzündung. Stuttgart 1910, Enke.

tieres Katgut- oder Seidenfäden, die mit einer entzündungserregenden Flüssigkeit getränkt sind, durch die Haut in das Unterhautbindegewebe eingeführt. Eine Seite des Tieres wird dann behandelt, die andere dient als Kontrolle. So kann man unschwer den Effekt der Behandlung übersehen. Da man nun die Fäden mit verschiedenem (sterilem oder infiziertem) Material beschicken kann, so ist man in der Lage, die mannigfaltigsten Formen der Entzündung zu erzielen und die verschiedensten Behandlungen zu studieren. Auch über den zweckmäßigsten Beginn und über die wirksamste Dauer der Behandlung erhält man Aufschluß. Man kann prüfen, ob eine fortgesetzte oder eine intermittierende Behandlung sicherer zum Ziele führt.

Wir beginnen — der Schilderung Schäffers folgend — mit den Versuchen, bei denen die Entzündung sofort nach ihrer Entstehung durch eine Wärmebehandlung beeinflußt wird. Es wurden Katgutfäden in das Unterhautbindegewebe von Kaninchen gebracht, die vorher in 5proz. Höllensteinlösung getaucht wurden. Auf der einen Seite wird sofort mit der Wärmeapplikation begonnen und dieselbe auf 8 Stunden ausgedehnt. Untersucht man dann beide Partien mikroskopisch, so bemerkt man erhebliche Unterschiede. Die wesentlichste Differenz ist in der Existenz einer außerordentlich starken arteriellen Hyperämie auf der behandelten Seite zu finden. Die Arterien sind gegenüber der Gegenseite um das 3—4fache dilatiert und haben ein ebenso weites Lumen wie die begleitenden Venen. Sämtliche Lymphgefäße und Lymphspalten sind stark gefüllt, die Gewebsbündel sind auseinandergedrängt, das Gewebe serös durchtränkt, so daß es locker und weitmaschig erscheint. Der Entzündung erregende Faden liegt geradezu in Seen von Lymphe, während Höllensteinniederschläge und Leukozytenansammlungen fast vollständig fehlen. Das Gift ist anscheinend in der Hauptsache resorbiert, eine Eiterung vermieden. In der unbehandelten Seite sind natürlich reichliche Leukozyteninfiltrationen vorhanden und Höllenstein ist noch ziemlich viel nachweisbar. Schäffer nimmt an, daß auch auf der hyperämischen Seite die Leukozyten aus den Gefäßen austreten, in der Lymphe aber aufgelöst werden, so daß dann die Lysine und Enzyme der weißen Blutzellen in kräftige Aktion treten können.

Ein anderer Versuch von Schäffer wurde so angestellt,

daß einem Kaninchen auf beiden Seiten für 6 Stunden ein Höllensteinfaden appliziert wurde. Dann wurden die Fäden beiderseits entfernt und nun nur die eine Seite 6 Stunden mit Hitze behandelt.

An der unbehandelten Seite fand sich ein stark umschriebenes Infiltrat und die Stelle des entfernten Fadens durch die noch ziemlich deutlichen Höllensteinniederschläge markiert. Auch in der Umgebung bestanden noch entzündliche Vorgänge. Auf der behandelten Seite war die Eiterung wesentlich geringer und die Infiltration mehr verteilt. Auch hier war wieder die arterielle Hyperämie und die seröse Durchtränkung unverkennbar. Wie immer fand sich an dem Ausgangspunkt der Schädlichkeit, also da, wo der Faden gelegen hatte, ein förmlicher Lymphsee. Von Wichtigkeit ist nun, daß besondere Versuche lehrten, daß die Vorgänge, die einmal durch die Hitzebehandlung angebahnt sind, längere Zeit bestehen bleiben, so daß eine auch nur vorübergehende Behandlung auch für den weiteren Ablauf des Prozesses günstig sich geltend macht.

Bewirkt man die lokale Entzündung anstatt durch Höllensteinfäden durch sterile Seidenfäden, die mit Aufschwemmungen eines virulenten Stammes von Staphylococcus aureus imprägniert sind, so kann man unter der Hitzebehandlung ganz ähnliche Einwirkungen feststellen. Hier kann man dann aber noch das Verhalten der Bakterien studieren. Auf der behandelten Seite findet man weniger Kokken, die schlechter gefärbt sind. Interessant ist, daß die günstigen Einwirkungen der Wärmebehandlung nur nachweisbar waren, wenn man bei feuchter Wärme nicht 41° C., bei trockener Wärme nicht 45° C. überschritt. Bei höherer Temperatur werden anscheinend die Gewebe geschädigt. Diese Experimente zeigen also, wie wichtig bei der Therapie die richtige Technik der Ausführung ist.

Wendet man anstatt der Hitze Kältebehandlung an, indem man eine Eisblase auf die entzündete Stelle legt, so bleibt auch die Infiltration aus. Zum Unterschied von der Wärmetherapie wird aber das schädliche Agens nicht fortgeschafft — z. B. der Höllenstein bleibt liegen — und die Eiterung bildet sich nach Unterbrechung der Eisbehandlung doch noch aus. Diese Therapie wird also indiziert sein, wenn eine Resorption giftiger Stoffe und ein Übergreifen des lokalen Pro-

zesses auf den Gesamtorganismus etwa wegen der Virulenz der Krankheitserreger nach Möglichkeit verhindert werden muß.

Wir wollen auch nicht unterlassen, einen Versuch Schäffers wiederzugeben, der ein negatives Ergebnis hatte. Dieser Ausfall des Experiments ist deshalb interessant, weil die fragliche Therapie in der Praxis viel benutzt wird. Es handelt sich um die Bepinselung der Haut mit Jodtinktur über einer entzündeten Stelle.

Sogleich nach Einführung eines 1 proz. Höllensteinfadens wurde bei einem Meerschweinchen während 24 Stunden häufig Jodtinktur aufgepinselt. Der Effekt der Pinselung war nur 2—3 mm unter die Oberfläche zu verfolgen, eine Tiefenwirkung fehlte vollständig.

Wurde bei Kaninchen die Behandlung mit der venösen Stauung nach Bier eingeleitet, so war auch ein Erfolg unverkennbar. Zum Zwecke der Behandlung wurde eine hintere Extremität mit einem 5 mm starken Gummischlauch gestaut. Die Stauung ist richtig ausgeführt, wenn der arterielle Puls bei deutlichen Zeichen der venösen Stauung erhalten bleibt. Die Resulate der Stauungsbehandlung waren sehr ähnlich denen der Hitzebehandlung. Zum Unterschied von ihr beobachtet man aber, daß die Venen dicht von Leukozyten erfüllt und auch von ihnen umgeben sind, so daß sie oft dichte Infiltrationsstränge inmitten eines sonst zellfreien Gewebes darstellen. Auch hier bei der Stauungsbehandlung gab frühzeitiger Beginn die besten Resultate, auch hier war eine beträchliche Nachwirkung erkennbar. Übertreibt man die Stauung, so hört die Eiterhemmung auf, wie das auch mit Biers Erfahrungen übereinstimmt.

Therapie der Blutkrankheiten.

Wenn man junge Hunde längere Zeit ausschließlich mit Milch ernährt und ihnen durch öfters gemachte Aderlässe noch einen Teil ihres Blutes raubt, so kann man sich unschwer anämische Tiere experimentell verschaffen. Gibt man solchen Hunden als Zulage zu ihrer eisenarmen Nahrung Eisensalze, so bessert sich das Gesamtbefinden der Tiere und parallel damit auch die Zusammensetzung des Blutes.

An einigen Tabellen aus einer Arbeit von Franz Müller[1]) wollen wir nun zunächst die Tatsache kennen lernen, daß von je 2 Kontrolltieren, die aus einem und demselben Wurf stammen und ganz gleich ernährt werden, das Tier, das eine Eisenzugabe bekommt, mehr Hämoglobin in seinem Körper enthält als das andere. Die Hämoglobinbestimmungen wurden damals so angestellt, daß nach der Tötung der Tiere das Gesamthämoglobin des Körpers ermittelt wurde. Die Unter-

Tabelle.

3 Hunde aus demselben Wurf, geboren am 15. VIII. 1899.

	Futter	Gesamt-Hämoglobin in g	Körpergew. in g	Gesamt-Hämoglobin pro 1000 g in g	Datum der Tötung
1	nur Milch	13,958	2450	5,7	9. I. 1900
2	Milch und Eisen	15,917	2346	6,8	22. I. 1900
3	gewöhnliches Futter	31,186	3850	8,1	5. I. 1900

[1]) Beiträge zur Frage nach der Wirkung des Eisens bei experimentell erzeugter Anämie. Virchows Arch. Bd. 164 (1901).

suchungen am lebenden Tiere fielen zwar in gleichem Sinne aus, gaben aber weniger sichere Ergebnisse. Heute wird man wohl mit der von Plesch ausgearbeiteten Methodik bequemer zum Ziele kommen können.

Tabelle.

2 Hunde aus demselben Wurfe.

	Futter	Gesamt-Hämoglobin in g	Körpergew. in g	Gesamt-Hämoglobin pro 1000 g in g	Datum der Tötung
1	nur Milch	27,860	5447,0	5,1	11. VII. 1900
2	Milch und Eisen	41,488	6182,5	6,7	26. VII. 1900

Bei dem Versuche der letzten Tabelle war auch klinisch die Heilwirkung des Eisens sehr deutlich. Der eisenarm ernährte Hund nahm trotz ausreichender Nahrungszufuhr dauernd an Gewicht ab, sein Befinden verschlechterte sich schließlich so, daß er nur mit großer Anstrengung herumlaufen konnte und bei jeder Bewegung sehr schnell ermüdete. In der letzten Woche nahm er die Milch nicht mehr freiwillig und mußte mit der Schlundsonde ernährt werden. Der andere Hund war bis zum 23. Juni 1899 ebenfalls ohne Eisenzulage gehalten worden. Zu dieser Zeit befand er sich in einer so traurigen Verfassung, daß er wenig auf Anruf reagierte, die Nahrung vollkommen verweigerte und kaum auf den Beinen stehen konnte. Anzeichen einer besonderen Krankheit fehlten. Das Körpergewicht hatte etwa um $^1/_8$ abgenommen. Am 24. VI. wurde mit der Medikation von anorganischem Eisen begonnen (täglich bis zum 27. VI. 0,09 g (5 ccm) alkal. Fe. oxytartar. = 0,02 Fe., dann vom 28. VI. bis zum 20. VII. 0,04 Fe. pro die). Schon nach 3 Tagen war eine merkliche Besserung des Befindens zu bemerken. Das Tier konnte sich besser auf den Beinen halten und reagierte bedeutend lebhafter auf Anrufe. Am vierten Tage nahm es freiwillig Nahrung zu sich. Gleichzeitig aber machten sich an diesem Tage die deutlichen Symptome einer beginnenden Pneumonie bemerkbar. Der

Hund schien unbedingt verloren. Am Abend des folgenden Tages machte sich aber unerwarteterweise eine deutliche Besserung bemerkbar und am nächsten Tage war die Gefahr völlig beseitigt. Von nun ab besserte sich das Befinden ohne irgend welche Störungen. Der Hund konnte nur mit Mühe in seinem Käfig gehalten werden, verschlang seine Nahrung mit größtem Wohlbehagen und machte den Eindruck eines vollkommen normalen Tieres. Offenbar hat das Eisen das Tier gerettet.

Am 24. Juni wog der Hund 5090 g vor der Eisenbehandlung
„ 7. Juli „ „ „ 5490 g
„ 17. „ „ „ „ 6109 g

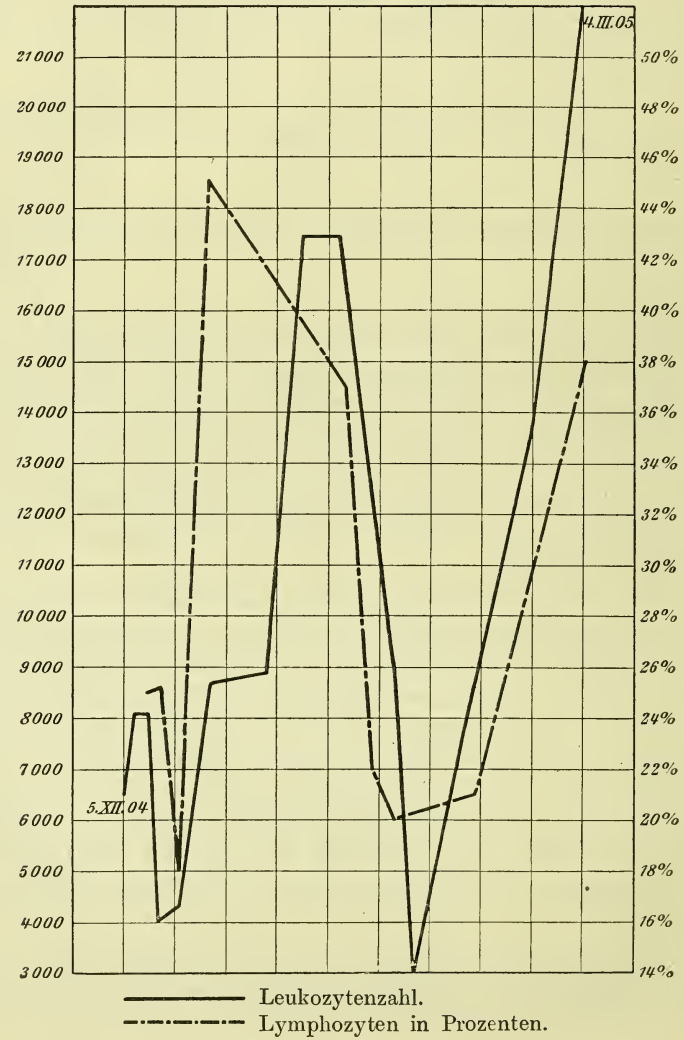
Am 24. Juni wog der Kontrollhund ohne Eisenbehandlung 7190 g
„ 7. Juli „ „ „ „ „ 5720 g
„ 11. „ „ „ „ „ „ 5447 g

Das Eisen kann die Anämie schon dadurch heilen, daß das fehlende und notwendige Element ersetzt wird. Wahrscheinlich wirkt es aber auch dadurch, daß es einen Reiz auf die blutbildenden Organe ausübt. So muß wohl jedenfalls die Arsenwirkung bei den Anämien aufgefaßt werden, soweit es sich nicht etwa, wie bei den Trypanosomenkrankheiten um antiparasitäre und demnach indirekte Wirkungen auf den Organismus handelt.

Morgenroth und Reicher[1]) haben angegeben, daß man durch Cholesterinfütterung bei Kaninchen die Anämie heilen kann, die durch Schlangengift bei diesen Tieren erzeugt werden kann. Diese Einwirkung des Cholesterins wäre von erheblichem Interesse, weil eine Reihe von Hämolysinen durch Cholesterin in ihrer Wirkung gehemmt wird. Jedoch ist das Beobachtungsmaterial in dieser Frage bisher noch gering und die Resultate wohl noch nicht konstant genug, um weitere Schlüsse zu gestatten. Jedenfalls aber können Bestrebungen in der angebahnten Richtung noch zu bedeutenden Ergebnissen führen.

[1]) Zur Kenntnis der durch Toxolecithide erzeugten Anämie und deren medikamentöser Beeinflussung. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 38.

Auch die Leukämie ist seit der neuesten Zeit der experimentellen Therapie zugänglich geworden, da zuerst Ellermann und Bang gezeigt haben, daß bei Hühnern spontan eine übertragbare Leukämie vorkommt. Bisher liegen noch keine therapeutischen Ergebnisse vor. Jedoch ist das Gebiet in Bearbeitung genommen.



Wenn auch die alleinige Vermehrung der weißen Blutzellen, die Leukozytose oder die Lymphozytose nur ein Symptom der Leukämie ist, das sich auch bei zahlreichen anderen physiologischen und pathologischen Zuständen findet, so ist es doch von einigem Interesse, daß man experimentell (durch Pilokarpininjektionen) erzeugte Lymphozytosen durch Röntgenstrahleneinwirkung beseitigen kann. Das sei durch eine Kurve aus einer Arbeit von Lefmann[1]) demonstriert (s. vorige Seite). Die glatte Linie gibt die Leukozytenzahl eines Kaninchens wieder, das mit Pilokarpin und dann mit Röntgenstrahlen behandelt wurde. Nach viermaliger Bestrahlung mit Röntgenstrahlen in Sitzungen von je 15 Minuten Dauer ging die Zahl der weißen Blutkörperchen trotz fortgesetzter Pilokarpinbehandlung von 17500 auf 3000 herunter, um nach Aussetzen der Strahlenbehandlung wieder auf 23000 zu steigen. Die unterbrochene Linie gibt die Lymphozytenzahl in ihrem prozentualen Verhältnis zur Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen wieder. Aus ihr ersieht man, daß es die Lymphozyten sind, die unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen verschwinden.

[1]) Über Beeinflussung der Pilokarpinlymphozytose durch Röntgenstrahlen. Verhandl. d. Kongresses für innere Medizin 1905.

Therapie des Diabetes.

Die Zuckerkrankheit ist ein Symptomenkomplex, der seit Jahrzehnten die Laboratoriumsforschung ebenso intensiv wie die klinische Medizin beschäftigt. Es ist sehr leicht einzusehen, warum der Diabetes ein besonders geeignetes Objekt für Experimentalstudien darstellt. Man ist nicht auf das vereinzelte, spontane Vorkommen der Krankheit bei zugänglichen Versuchstieren angewiesen, man kann vielmehr die Erkrankung durch scharf umschriebene Eingriffe künstlich hervorrufen, man ist sogar imstande, voraus zu bestimmen, einen wie hohen Grad der Erkrankung das Versuchstier durch den Eingriff erhalten kann. Für die Analyse des Leidens ist von Bedeutung, daß es auch möglich ist, nur einzelne Symptome der Krankheit hervorzurufen, so daß man einen genauen Überblick darüber erlangen kann, was kausal miteinander verknüpft ist und was nur durch zurückliegende Ursachen nebeneinander sich ausbildet. Heben wir schließlich hervor, daß wir hier im Experiment nicht auf klinische Beobachtung der Versuchstiere, auch nicht auf die grobe Unterscheidung zwischen Tod und Leben angewiesen sind, sondern mit quantitativen chemischen Methoden den Verlauf der Krankheit verfolgen können, so haben wir wohl die wesentlichsten Punkte betont, die die experimentelle Diabetesforschung immer wieder so anziehend gestaltet haben. Wenn trotzdem die experimentelle Therapie noch nicht viel Positives zur Heilung des Diabetes leisten konnte, so ist das in der Schwere dieser Stoffwechselerkrankung begründet. Jedoch gestatten die Fortschritte der Erkenntnis, zu behaupten, daß bereits ein erster Einblick in die wirksamen Faktoren getan ist.

Am ausführlichsten werden wir uns mit dem experimentellen Diabetes beschäftigen, der durch die totale Exstirpation

des Pankreas sich künstlich beim Versuchstier herstellen läßt. Hier haben wir ein Krankheitsbild vor uns, das die engste Verwandtschaft mit der schweren Form der menschlichen Zuckerkrankheit zeigt. Ist die Bauchspeicheldrüse beim Hunde vollkommen entfernt, sind Operationsschädigungen vermieden, die das Leben des Tieres unmittelbar im Anschluß an den Eingriff beenden, so entwickelt sich sehr schnell und allmählich sich steigernd das Bild eines fortschreitenden Verfalls. Die Tiere magern ab, scheiden große Quantitäten eines mehr oder weniger zuckerhaltigen Urins aus und sterben nach einigen Tagen oder Wochen.

Wenn wir uns nun fragen, inwiefern wir diesem Verlauf gegenüber uns therapeutisch betätigen können, so muß gleich zugegeben werden, daß es bisher auf keine Weise gelingt, diese diabetischen Hunde zu heilen. Sehr naheliegend war es, den Pankreasdiabetes durch Behandlung der kranken Tiere mit Zufuhr von Pankreaspräparaten zu beeinflussen. Diese Versuche sind im Laufe der zwanzig Jahre, die nunmehr seit der Zeit verflossen sind, da Mering und Minkowski zuerst Hunde durch Totalexstirpation des Pankreas schwer diabetisch gemacht haben, immer wieder aufgenommen worden, sicherlich viel häufiger, als Mitteilungen darüber erschienen sind, aber die Resultate sind sehr unbefriedigend geblieben. Und doch sollte man bei oberflächlicher Betrachtung vermuten, daß hier ein besonders dankbares Gebiet der Organsafttherapie zu erwarten wäre. Man sollte hier glauben, daß die Organsafttherapie als Substitutionstherapie wirksam sein könnte. Namentlich die sinnreichen und exakten Versuche Minkowskis, die wir noch kennen lernen werden, haben es sehr wahrscheinlich gemacht, daß der Diabetes durch den Fortfall einer inneren Sekretion zustande kommt, die beim normalen Tier von der Bauchspeicheldrüse durch den Blutkreislauf in die übrigen Organe des Zuckerstoffwechsels erfolgt. Also konnte man hoffen, daß dieses innere Sekret irgendwie durch Zufuhr des Pankreasgewebes oder daraus dargestellter Substanzen ersetzbar wäre, ähnlich wie man die Folgen der Entfernung der Schilddrüse unter dem Einfluß zugeführter Schilddrüsensubstanz schwinden sieht. Das ist aber jedenfalls beim Pankreas in großem Umfang keineswegs der Fall. Aber man darf nun

nicht etwa denken, daß dieser Mißerfolg irgendwie einen Beweis gegen die Annahme einer antidiabetischen, inneren Sekretion des Pankreas abgibt. Es wäre im Gegenteil ein besonderer Glücksfall, wenn wir dem Tier von dem Magendarmkanal, dem subkutanen Gewebe oder vom Blutkreislauf aus Substanzen zuführen könnten, die in bezug auf rechtzeitiges Eintreffen an den bedürftigen Punkten des Organismus und in bezug auf Quantität und qualitativer Wirksamkeit mit der Funktion des normalen Organs Schritt halten könnten. In der Tat hat Minkowski es sehr wahrscheinlich gemacht, daß keineswegs die vollkommene Intaktheit des ganzen Pankreas notwendig ist, um antidiabetisch zu wirken. Wenn Minkowski einen großen Teil der Bauchspeicheldrüse aus dem Körper entfernte und den Rest von seinem eigentlichen Platz unter die Bauchhaut verlagerte, so entwickelt sich nur ein mäßiger, leichter oder überhaupt kein Diabetes. Bei diesen Versuchen ist allerdings das Pankreas noch mit Blutgefäßen in normaler Verbindung, hat also einen normalen Stoffwechsel, so daß ein inneres Sekret gebildet und in die abführenden Gefäße ausgeschieden werden kann. Daß ein verhältnismäßig kleines Stück des Pankreas dabei unter Umständen ebensoviel leisten kann wie das ganze Organ, ist nicht besonders schwer zu erklären. Denn man beobachtet ziemlich regelmäßig, daß nach der teilweisen Entfernung eines Organs der zurückgelassene, unversehrte Rest sich durch Neubildung regeneriert und auch stärker funktioniert als vorher. Auch die Payrsche Methode, Gewebe in die Milz zu implantieren, scheint hier brauchbar zu sein. So konnte Martina einen Hund, dem das Pankreas exstirpiert und Pankreasgewebe in die Milz transplantiert war, 152 Tage am Leben erhalten. Allerdings blieb der Hund diabetisch.[1])

Zahlreiche Versuche, vom Magendarmkanal oder vom subkutanen Gewebe aus oder intravenös Pankreasgewebe oder daraus dargestellte Extrakte und Präparate den diabetischen Tieren in therapeutischer Absicht zuzuführen, sind erfolglos geblieben. Die Zuckerkrankheit wurde nicht beeinflußt, auf geringe Schwankungen des Verlaufs darf man nichts geben, da sie auch ohne äußere Einflüsse beobachtet werden. Bei der

[1]) Vgl. Heller in den Fortschritten der Deutschen Klinik 1909, S. 669.

Beurteilung der Versuche muß man jedoch bedenken, daß in den Bemühungen früherer Jahre vielleicht noch manches nicht berücksichtigt werden konnte, was man heute kennt und dessen Nichtbeachtung einen Erfolg ohne weiteres ausschließt. Das wesentlichste Moment, das überhaupt bei der Organsafttherapie nicht vernachlässigt werden darf, wollen wir hier gleich erörtern. Die Wirkung der Organsäfte ist immer nur eine vorübergehende. Handelt es sich wie beim Diabetes um ein chronisches Leiden, so ist ein Erfolg nur möglich, wenn die Behandlung immer wiederholt wird. Da die Präparate durch die Magendarmverdauung geschädigt werden können und häufig nicht resorbiert werden, so kann man einen Erfolg der Therapie nur bei subkutaner oder intravenöser Zufuhr erwarten. Benutzt man nun z. B. bei Hunden zur Behandlung Organe von Hammeln, also Organe einer anderen Spezies, so wird man vielleicht durch Erscheinungen der Überempfindlichkeit gestört werden. Bekanntlich reagieren die Tiere bei der Wiederholung einer Serumeinspritzung oder Organextrakteinspritzung von einer anderen Spezies sehr häufig mit toxischen Symptomen, bisweilen sogar mit dem Tode. Da kann es nicht wunder nehmen, daß therapeutische Wirkungen vollkommen verdeckt werden können.

Auch hat man daran gedacht, daß in Präparaten der Bauchspeicheldrüse die wirksame Substanz selbst, wenn sie überhaupt darin vorhanden ist, durch andere Substanzen verdeckt oder direkt zerstört werden könnte. Bei der Herstellung von Extrakten und Isolierung von Präparaten ist ja eine Vermengung von wesentlichen und unwesentlichen, ja sogar entgegenwirkenden Stoffen nicht zu umgehen. Man hat deshalb auch versucht, das Venenblut des Pankreas gesondert aufzufangen und therapeutisch zu prüfen. Diesen Versuchen lag die richtige Erwägung zugrunde, daß man bei der Annahme einer inneren Sekretion des therapeutischen Agens im Venenblute als dem Ausführungsgang des Organs das Heilmittel in reinster und physiologisch einwandsfreiester Form finden müsse. Derartige Versuche haben aber keine Resultate ergeben, ohne daß damit etwas gegen die Richtigkeit der betreffenden Vorstellung erwiesen wäre. Denn darauf sei eben besonders aufmerksam gemacht, wie schwer es ist, die physiologischen Einrichtungen

einigermaßen wirkungsvoll nachzuahmen. Präparieren wir die Vena pancreatica eines Versuchstieres und verbluten das Tier aus der Vene, so ist doch höchstens im Anfang zu erwarten, daß man annähernd normales Sekret erhält. Das abnorme Sekret gelangt dann aber weiterhin auch unter abnormen Bedingungen in den Kreislauf des diabetischen Tieres. Wir beherrschen ja in keiner Weise die Sachlage. Es ist wahrscheinlich, daß eine wirksame Substanz, die im richtigen Augenblick die Zuckerverbrennung günstig beeinflußt, nutzlos verschwendet wird, wenn sie zu ungünstiger Zeit zugeführt wird. Auch kann man nicht erwarten, daß eine akute Zufuhr von viel Substanz eine chronische von wenig Substanz vollwertig vertreten kann.

Aber alle Erwägungen über die Aussichtslosigkeit einer experimentellen Pankreastherapie wären gegenstandslos einem positiven Resultate gegenüber. Und in der Tat gibt sich Zülzer der Hoffnung hin, Erfolge erzielt zu haben und setzt auch die Gründe auseinander, warum er glaubt, daß er weiter kommen wird als seine Vorgänger.

Zülzer[1]) untersuchte einen 22 Pfund schweren Hund, dem vor einiger Zeit das Pankreas entfernt war. Der Hund erhielt als Nahrung 400 g Fleisch täglich. Die Zuckerausscheidung gestaltete sich folgendermaßen:

am	18. 8.	31,5 g	
„	19. 8.	26,0 „	
„	20. 8.	28,5 „	
„	21. 8.	30,0 „	
„	22. 8.	22,3 „	
„	23. 8.	24,0 „	täglich wurden 5 ccm
„	24. 8.	17,0 „	= 1 g Pankreasextrakt
„	25. 8.	21,0 „	intravenös injiziert.
„	26. 8.	14,0 „	
„	27. 8.	19,0 „	
„	28. 8.	23,0 „	
„	29. 8.	26,0 „	

[1]) Über Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. — Vorläufige Mitteilung. — Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. Bd. 5 (1908).

Wenn man bedenkt, daß nicht selten große Schwankungen der Zuckerausscheidung bei jeder Form des Diabetes vorkommen und wenn man berücksichtigt, daß auch die Einspritzung unspezifischer Substanzen durch Nebenwirkungen, wie Fieber, auf die Menge des Harnzuckers von Einfluß sein kann, so sind die von Zülzer erhaltenen Ausschläge nicht als sehr hoch anzusehen. Aber Zülzer glaubt auf dem richtigen Wege zu sein, da er mit besonderen Prüfungsmethoden die Herstellung immer wirksamerer Pankreaspräparate ausgearbeitet hat. Zur Herstellung eines wirksamen Pankreaspräparates wird die Bauchspeicheldrüse vom lebenden Tiere, das auf der Höhe der Verdauung befindlich ist, entnommen, nachdem die Drüse 1—1 $^1/_2$ Stunden gestaut wurde. Die weitere Bereitung des Präparates geschieht durch Enteiweißung, die auf verschiedene Weise vorgenommen wurde, ohne daß bisher das Ziel, vollkommen verlustlos ein eiweißfreies Präparat zu erhalten, erreicht worden ist. Derartige Präparate hat Zülzer beim menschlichen Diabetes angewandt. Jedoch sind seine Resultate, mit denen er selbst einigermaßen zufrieden ist, vorläufig noch nicht sehr ermutigend. Als Prüfungsmethode für die Wirksamkeit seiner Pankreaspräparate benutzte Zülzer die Hemmung der Adrenalinglykosurie. Zülzer hat nämlich gefunden und andere Forscher haben das bestätigt, daß Pankreasextrakte der experimentellen Glykosurie entgegenwirken, welche durch Injektion von Adrenalin hervorgerufen wird.

Wenn man Kaninchen, oder noch sicherer Hunden, einige Milligramm Adrenalin subkutan injiziert, so tritt im Urin Zucker auf. Wenn man aber den Tieren gleichzeitig oder vorher Extrakte der Pankreasdrüse oder Pankreassaft, den man aus einer Fistel gewonnen hat, injiziert, so bleibt die Glykosurie aus. Diese Resultate Zülzers wurden von Frugoni[1]) sowie von Glaeßner und Pick[2]) bestätigt. Wir wollen sie durch Versuchsbeispiele der Autoren erläutern.

Frugoni: Hund von 8,2 kg. Um 3 Uhr nachmittags endoperitoneale Injektion des Extrakts (= $^2/_5$ Pankreas eines

[1]) Adrenalinglykosurie und ihre Beeinflussung durch das Extrakt und den Saft des Pankreas. — Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 35.

[2]) Untersuchungen über die gegenseitige Beeinflussung von Pankreas und Nebennieren. — Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, Bd. 6 (1909).

Hundes von 10 kg); nach 2 Stunden subkutane Injektion von 9 mg Adrenalin. Es entsteht keine Glykosurie.

Frugoni: Hund von 23 kg. Um 9 Uhr subperitoneale Injektion von 260 ccm Hundepankreassaft; um 11 Uhr subkutane Injektion von 24 mg Adrenalin. Keine Glykosurie.

Glaeßner und Pick: Ein Hund erhält am 2. V. 1908 3 mg Adrenalin subkutan.

Tag	Injektionsflüssigkeit	Harnmenge ccm	Zuckergehalt g
2. 5.	3 ccm Adrenalin	180	3,6
5. 5.	3 ccm Adrenalin links, 20 ccm menschlicher Pankreassaft gleichzeitig rechts	250	fehlt

Glaeßner und Pick: Kaninchen im Gewicht von 3000 g erhält am 3. IV. 1908 rechts 18 ccm menschlichen Pankreassaft, links 1 ccm Adrenalinlösung (1:1000) + 4 ccm 0,9 proz. NaCl-Lösung in die Rückenhaut injiziert.

Tag	Injektionsflüssigkeit	Harnmenge ccm	spez. Gewicht	Zuckergehalt g
1.	rechts 18 ccm menschlicher Pankreassaft, links 1 ccm Adrenalin + 4 ccm NaCl	145	1019	0,16
2.	1 ccm Adrenalin	24	1052	0
4.	—	18	1060	0
5.	—	27	1080	0
6.	1 ccm Adrenalin	70	1056	1,54
7.	—	115	1026	0,25

Man kann also die Adrenalinglykosurie durch gleichzeitige oder vorausgehende Zufuhr von Pankreassubstanz verhindern. Damit ist aber noch durchaus nicht erwiesen, daß hier eine physiologisch wesentliche Substanz des Pankreas in Funktion tritt, eine Substanz, die etwa aus dem Pankreas normal in den Kreislauf gelangt und beim gesunden Tier die Zuckerverbrennung fördert. Es hat sich nämlich gezeigt, daß eine große Anzahl verschiedener und zum Teil sehr indifferenter Stoffe ebenso wie das Pankreas wirken, und Frugoni hat beobachtet, daß die Salze des Pankreassaftes allein ähnlich

wirken. Wahrscheinlich können bereits Sodalösungen ebenso wie Pankreassaft die Adrenalinglykosurie beeinflussen.

Kehren wir nach diesem Ausflug in das Gebiet der Adrenalinglykosurie, den wir lediglich zur Demonstration der Wirkung der Pankreaspräparate unternommen haben, zum Pankreasdiabetes und seiner Behandlung zurück, so müssen wir noch den Einfluß der Außentemperaturen und den der Ernährung auf den Diabetes der pankreaslosen Hunde besprechen. Lüthje[1]) hat entdeckt, daß die Glykosurie und die Glykämie der Hunde, denen man die Bauchspeicheldrüse exstirpiert hat, größer ist, wenn man die kranken Tiere einer kühlen Außentemperatur aussetzt, während die Zuckerausscheidung bei hoher Außentemperatur zurückgeht. Embden, Lüthje und Liefmann[2]) haben dann weiter gezeigt, daß auch bei gesunden Tieren der Zuckergehalt des Blutes von der Außentemperatur abhängig ist, höher in der Kälte, niedriger in der Wärme. Sie stellen sich vor, daß in der Kälte vom Organismus mehr Zucker aus anderen Molekülen abgespalten und bereitgestellt wird, um durch seine Verbrennung die Wärmeregulierung zu ermöglichen. Beim Pankreasdiabetes hat der Körper nun die Fähigkeit verloren, den so bereitgestellten Zucker zu verwerten, und so kommt es zur Hyperglykämie und zur Glykosurie. Sie vergleichen den Körper mit einem Thermostaten, dem bei Abkühlung des Raumes mehr Gas zuströmt. Die Stelle des Gases übernimmt der Zucker, der beim Diabetes zwecklos abgeführt wird, weil er nicht zur Heizung verwertbar ist. In Übereinstimmung mit diesen Anschauungen soll nun auch der diabetische Hund in der Kälte eine verminderte Eigentemperatur schon bei einer Außenabkühlung zeigen, bei der das normale Tier seine Temperatur noch zu bewahren imstande ist. Lüthjes Befunde sind vielfach nachgeprüft worden, die Ergebnisse waren wechselnde. Besonders eingehend haben sich Minkowski und seine Schüler der Sache angenommen. Anscheinend macht sich der zuckervermindernde Einfluß der hohen Außentemperatur nur bei nicht

[1]) Über den Einfluß der Außentemperatur auf die Größe der Zuckerausscheidung. — Verhandl. d. 22. Kongr. f. innere Medizin. Wiesbaden 1905.

[2]) Über den Einfluß der Außentemperatur auf den Blutzuckergehalt. — Hofmeisters Beiträge, Bd. 10 (1907).

ganz vollständiger Exstirpation der Bauchspeicheldrüse geltend, während die Reaktion bei totaler Exstirpation des Organs zu versagen scheint. Es wäre dies ja nicht der einzige Unterschied im Verlauf und in der Beeinflußbarkeit des Diabetes zwischen diesen beiden Gruppen von operierten Hunden.

So haben diätetische Maßregeln keinen entscheidenden Einfluß auf die Zuckerausscheidung des Hundes, dem man das ganze Pankreas exstirpiert hat. Diese Tiere scheiden auch nach der Ausschaltung der Kohlehydrate aus der Nahrung, ja sogar bei völligem Hunger, bei dem also auch aus anderer Nahrung nicht mehr Kohlehydrate gebildet werden, weiter Traubenzucker im Harn aus. Der Organismus muß bei diesen Tieren also aus Körpermaterial unentwegt Zucker bilden und auf diese Weise nutzlos Energie verschleudern.

Inwieweit die Azidose beim Pankreasdiabetes beeinflußbar ist, soll hier nicht erörtert werden. Es scheint nämlich, als ob die pathologischen Säuren beim experimentellen Pankreasdiabetes nicht sehr reichlich und auch nicht konstant ausgeschieden werden. Wohl aber läßt sich diese Seite der Krankheit ebenso gut wie die Zuckerausfuhr beim Phlorizindiabetes vorzüglich studieren. Auf diese wichtigen Experimente wollen wir jetzt ausführlich eingehen.

Bekanntlich hat vor längerer Zeit bereits v. Mering entdeckt, daß Hunde nach subkutaner Zufuhr von Phlorizin Zucker und Azetonkörper ausscheiden und ein Bild zeigen, das sehr an den schweren Diabetes des Menschen erinnert. Baer hat die Bedingungen genau ermittelt, unter denen man durch Phlorizin mit Sicherheit bei Hunden Eiweißzerfall, Zuckerausscheidung und Bildung sowie Ausscheidung abnormer Säuren bewirken kann. Notwendig ist, die Phlorizinvergiftung mit der Einwirkung des Hungers zu kombinieren. Läßt man die Hunde bei beliebiger Wasserzufuhr 3 Tage hungern und spritzt ihnen dann Phlorizin unter die Haut, so kann man mit Bestimmtheit darauf rechnen, daß auch die abnormen Säuren im Urin nicht fehlen. So hat man denn ein ausgezeichnetes Versuchsobjekt, um den Einfluß von Heilmitteln auf den Diabetes der Hunde zu studieren: Konstante, jederzeit reproduzierbare Bedingungen.

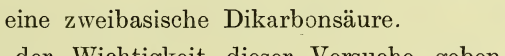
Ein Versuchsbeispiel von Baer und Blum[1]) veranschaulicht die Verhältnisse sehr gut.

Gewicht des Hundes 7150 g, 1,1 g Phlorizin täglich.

Tag	Ausscheidung im Harn			
	Gesamtstickstoff g	Zucker g	Azeton mg	Oxybuttersäure g
2.	7,133	21,8	85,0	0,144
3.	6,902	21,4	155,9	0,299
4.	7,132	22,0	255,0	0,600

Baer und Blum haben nun eine Reihe von Substanzen daraufhin durchgeprüft, ob sie auf die Ausscheidungen beim Phlorizindiabetes irgendwelchen erheblichen Einfluß haben. In der Tat ist es ihnen gelungen, in der Glutarsäure einen derartigen Körper aufzufinden.

Die Glutarsäure ($C_5H_8O_4$) hat die Konstitution



sie ist also eine zweibasische Dikarbonsäure.

Wegen der Wichtigkeit dieser Versuche geben wir hier drei Versuche von Baer und Blum wieder, um recht eindringlich die klaren Resultate zu demonstrieren.

Versuch.

Gewicht des Hundes: 7400 g, 1,5 g Phlorizin täglich.

Tag	Gesamtstickstoff g	Zucker g	Azeton mg	Oxybuttersäure g	Injizierte Substanz
2.	6,32	18,5	387,6	1,547	
3.	6,61	19,5	529,9	1,948	
4.	2,66	2,5	11,8	0	7 g Glutarsäure mit berechneter Menge $NaHCO_3$ in zwei Portionen zu je 100 ccm injiziert.

[1]) Über die Einwirkung chemischer Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Acidose. Hofmeisters Beitr. Bd. 10 (1907).

Versuch.

Gewicht des Hundes: 7500 g, 1,5 g Phlorizin täglich.

Tag	Gesamtstickstoff g	Zucker g	Azeton mg	Oxybuttersäure g	Injizierte Substanz
2.	8,27	13,5	288,6	1,785	
3.	8,05	11,4	323,8	2,732	
4.	1,51	$< 1{,}0$	106,0	0	10 g Glutarsäure mit berechneter Menge $NaHCO_3$ subkutan in zwei Portionen zu je 75 ccm injiziert.

Versuch.

Gewicht des Hundes: 5400 g, 1,5 g Phlorizin täglich.

Tag	Gesamtstickstoff g	Zucker g	Azeton mg	Oxybuttersäure g	Injizierte Substanz
2.	4,31	11,9	217,4	0,7866	
3.	8,51	20,5	431,2	4,316	
4.	0,49	$< 1{,}0$	117,6	0,07452	7 g Glutarsäure mit berechneter Menge $NaHCO_3$ neutralisiert in zwei Portionen zu je 75 ccm injiziert.

Also alle untersuchten pathologischen Bestandteile des Harns gehen auf die Zuführung der Glutarsäure hin zurück. Der Rückgang des Gesamtstickstoffs zeigt an, daß der pathologische Eiweißzerfall, den das Phlorizin bewirkt, durch die Glutarsäure gehemmt wird. Die Glykosurie sinkt auf Spuren herab, der Rückgang der Azidose ist unverkennbar.

Wie ist nun diese Wirkung zu verstehen? Durch eine sorgfältige Analyse dieser experimentell-therapeutischen Beobachtung haben Baer und Blum auch einen tieferen Einblick in die Einzelheiten der Erscheinung ermöglicht. Zunächst galt es festzustellen, inwiefern die chemische Konstitution der Glutarsäure entscheidend für ihre Wirkung ist.

Nach Ausschluß mannigfacher anderer Möglichkeiten ergab sich zunächst, daß Dikarbonsäuren mit kürzerer Kohlenstoff-

kette als die Glutarsäure, z. B. die Malonsäure, keinen Einfluß auf den Diabetes haben; wohl aber wurden die entsprechenden zweibasischen Säuren mit längerer Kohlenstoffkette als wirkungsvoll erkannt.

Baer und Blum[1]) untersuchten außer

der Glutarsäure	$C_5H_8O_4$	
die Adipinsäure	$C_6H_{10}O_4$	wirken wie die Glutarsäure auf Eiweißzerfall, Zuckerausscheidung und die Azidose;
die Pimelinsäure	$C_7H_{12}O_4$	
die Korksäure	$C_8H_{14}O_4$	
die Azelaïnsäure	$C_9H_{16}O_4$	Wirkung ist nur gegen die Azidose gerichtet.
die Sebacinsäure	$C_{10}H_{18}O_4$	

Wenn wir nun den Mechanismus der Glutarsäurewirkung zu analysieren versuchen, so werden wir auch gleichzeitig verstehen, warum die Homologen der Glutarsäure mit den längsten Kohlenstoffketten weniger wirksam gegenüber dem Diabetes sind wie die Glutarsäure selbst und ihre näheren Verwandten.

Die Glutarsäure ist insofern ein merkwürdiges Heilmittel, als sie nur bei schwerem Diabetes wirkt, bei leichtem Diabetes versagt. Bekanntlich wird beim Diabetes zunächst der als Glykogen vorhandene Kohlehydratvorrat des Körpers in Form des Harnzuckers ausgeschüttet, und erst dann, wenn dem Körper disponible Kohlehydrate nicht mehr zur Verfügung stehen, wird das Eiweißmaterial und sonstige Substanzen, die bei ihrer Spaltung oder bei ihrer chemischen Umbildung Kohlehydrate liefern können, zur Zuckerproduktion herangezogen. Erst in diesem zweiten und schwereren Stadium des Phlorizindiabetes vermag die Glutarsäure ihre antagonistische Wirkung zu entfalten. Daher das zunächst paradoxe Ergebnis, daß nur der schwere Diabetes der Glutarsäuretherapie zugänglich ist. Derartige Paradoxien sind übrigens nichts Vereinzeltes im Reiche der Therapie. Auch in der Chemotherapie — bei der Bekämpfung von Protozoenerkrankungen erhält man oft bessere Resultate bei schweren Erkrankungen als beim Beginn der Erkrankung. Hier kommt wohl zunächst der Umstand in Frage, daß bei fortgeschrittener Erkrankung die zahlreichen Parasiten

[1]) Über die Einwirkung chemischer Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Acidose. Hofmeisters Beitr. Bd. 11 (1908).

den Arzneistoff aufnehmen und dadurch die Körperzellen vor der für sie giftigen Substanz schützen. Sodann aber entstehen wohl auch aus den zahlreichen Krankheitserregern bei ihrer Zerstörung mehr und wirksamere Immunstoffe als aus vereinzelten Parasiten. Dementsprechend kommt es wahrscheinlich auch bei spontan verlaufender Infektion erst zur Krise, wenn die Not am höchsten ist, nämlich auf der Höhe der Infektion.

Die Glutarsäure wirkt also nur, wenn der Diabetes zu großen Umwälzungen des Stoffwechsels geführt hat, bei denen Eiweiß zerfällt. Wie sie nun bei dieser Sachlage sich Geltung verschafft, ist vorläufig noch dunkel Einen Hinweis geben aber weitere Studien von Baer und Blum. Die Autoren fanden nämlich, daß die Glutarsäure und diejenigen Homologen der Glutarsäure, die sie bei der Einwirkung auf den Diabetes vertreten können, im Organismus leicht angegriffen und verbrannt werden, während die unwirksamen Homologen mit den längeren Kohlenstoffketten zum großen Teil in unveränderter Form den Körper wieder verlassen. Man gewinnt also den Eindruck, daß bei der antidiabetischen Reaktion der Glutarsäure es sich um chemische Umsetzungen handelt, bei denen die Glutarsäure verbrannt wird.

Therapie der Gicht.

Bisher ist es noch nicht möglich, bei Tieren experimentell Gicht herzustellen, so daß damit natürlich auch eine experimentelle Gichttherapie vorläufig noch ausgeschlossen ist. Trotzdem werden wir einige Detailfragen besprechen können, die wenigstens therapeutische Gesichtspunkte zulassen.

Auf die Theorien über die Bildung und Zerstörung der Harnsäure bei der Gicht gehen wir nicht ein. Tatsache ist, daß es bei der Gicht an bestimmten Stellen des Körpers, z. B. am Gelenkknorpel, zu Uratablagerungen kommt. Man hat nun in den letzten Jahren einiges darüber gelernt, wie man bei Versuchstieren die Entstehung von Uratablagerungen begünstigen und verhüten kann.

Spritzt man[1]) Harnsäurekristalle unter die Haut eines Kaninchens, so sieht man bei systematischer, mikroskopischer Untersuchung in Schnitten nach Stunden und Tagen, daß die eingespritzten Harnsäurekristalle allmählich gelöst werden und an ihrer Stelle sich ein Niederschlag von Natriumurat bildet. Diese Ablagerung besteht aus denselben typischen Drusenmassen von Kristallnadeln, wie man sie bei der Gicht des Menschen findet. Namentlich einige Tage nach der Injektion ist die Ähnlichkeit zwischen dem experimentellen Tophus und dem gichtischen besonders groß, da dann alle Harnsäurekristalle verschwunden und nur noch Urate vorhanden sind. Auch das histologische Bild eines experimentellen Tophus ist nach van Loghem durchaus mit dem eines echten Tophus vergleichbar. Um die Kristalle herum sammeln sich polynukleäre Leukozyten an, es werden Riesenzellen und Bindegewebe neu gebildet.

---

[1]) van Loghem, Versuche zur Frage der Gicht. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1907, S. 244.

Nach der Einspritzung der Harnsäureaufschwemmung entsteht zunächst unter der Haut des Kaninchens eine Schwellung, die bald verschwindet. Nach etwa 24 Stunden findet man nur noch sehr wenig Harnsäurekristalle, die wie ein Kern von einer Zone Uratdrusen umgeben sind. Alles ist in großen Massen polynukleärer Leukozyten eingeschlossen.

Bei Kaninchen, denen van Loghem Harnsäure subkutan eingespritzt hatte, konnte er die Ausscheidung von Natriumurat, also die Tophusbildung, verhindern, wenn er ihnen danach per os pro Tag 0,5 g Salzsäure beibrachte. Umgekehrt wirkte die Zufuhr von Alkalien begünstigend auf die Tophusbildung. Beim Hund, bei dem es spontan nicht zur Ablagerung von Natriumurat kommt, wird die Tophusbildung erst durch diese Alkalienzufuhr ermöglicht.

Es wäre verfrüht, diese interessanten und insbesondere therapeutisch bedeutsamen Versuchsresultate bereits heute theoretisch erläutern zu wollen. Speziell auf diese Frage gerichtete Analysen von Staal[1]) ergaben eine Zunahme des Natriums im Unterhautbindegewebe bei der Salzsäurefütterung. Da aber die Zunahme von Natriumionen die Löslichkeit von Natriumurat vermindert, so ist der van Loghemsche Befund chemisch noch nicht analysierbar. Jedoch können wir aus den schönen physikalisch-chemischen Untersuchungen von Gudzent[2]) eine Klärung dieses Problems erwarten. Hat doch Gudzent schon jetzt gezeigt, daß im Organismus nur Mononatriumurat vorkommt, daß in der Körperflüssigkeit bei der Gicht nur die sogenannte Laktimform dieses Salzes, die schwer löslich ist, anscheinend in gesättigter oder übersättigter Lösung vorkommt. Durch alle diese Befunde ist die definitive Aufklärung des Zustandekommens der Tophi und ihrer Beseitiguug durch therapeutische Eingriffe aufs beste vorbereitet. Gudzent legt

---

[1]) Der Einfluß der Verabreichung von Salzsäure auf die Zusammensetzung des subkutanen Bindegewebes bei Kaninchen. Zeitschr. f. phys. Chemie 58, S. 37 (1908).

[2]) Physikalisch-chemische und chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure in Lösungen. — Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der harnsauren Salze in Lösungen. — Physikalisch-chemisches Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze im Blut. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 60 u. 63 (1909).

ebenso wie van Loghem für die Beurteilung des Verhaltens der Harnsäure zum Knorpel Wert auf das Natrium im Gewebe, ein Standpunkt, der die Zurückführung der zu beobachtenden Wirkungen auf einfache Einflüsse auf die Löslichkeit der harnsauren Salze sehr erleichtert. Ganz besonders interessant ist aber die vorläufige Mitteilung von Gudzent[1]), daß unter dem Einfluß der Radiumemanation sich die schwerlösliche Laktimform des Natriumurats in die leichtlösliche Laktamform umwandelt, womit ein bedeutsamer Gesichtspunkt für die therapeutische Beeinflussung der Uratablagerung gewonnen ist. Sehr bemerkenswert ist endlich die Beobachtung von Bechhold und Ziegler,[2]) daß die Radiumemanation die Ausscheidung von Mononatriumurat aus Serum verzögert und vermindert.

---

[1]) Der Einfluß von Radium auf die harnsauren Salze. Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 21.

[2]) Radiumemanation und Gicht. Berliner klin. Wochenschr. 1910 Nr. 16.

Therapie des Fiebers.

Der gesunde Organismus der Säugetiere hat eine bestimmte Temperatur und besitzt ein erhebliches Interesse daran, diese Temperatur möglichst konstant zu erhalten. Um die Temperatur zu bewahren, wenn durch pathologische Einflüsse, wie Bakterien und ihre Stoffwechselprodukte, Gifte, nervöse Reizungen usw., die Temperatur verändert wird, besitzt der Körper Regulationsmechanismen. Rubner unterscheidet die chemische und die physikalische Regulation. Bei der Zersetzung und Oxydation der Nährstoffe oder im Falle von Mangel an Nährstoffen, bei der Zersetzung und Oxydation von Körpersubstanz wird Wärme frei. Durch Vermehrung oder Einschränkung dieser Prozesse kann die Temperatur reguliert werden. Noch wichtiger aber als diese chemische Regulation ist die sogenannte physikalische Regulation Rubners. Wenn die chemische Regulation dem Brenner eines Brutschrankes entspricht, der für größere oder geringere Wärmezufuhr sorgt, entspricht die physikalische Regulation einer Ventilation des Wärmeschrankes. Die physikalische Regulation wirkt in der Art, daß je nach den Bedürfnissen die Wärmeabgabe des Körpers gesteigert oder vermindert wird. Hier ist in erster Linie die Haut tätig, die durch Strahlung und Leitung Wärme abgibt. Die Regulation beginnt schon mit der Zufuhr von Wärme aus dem Innern des Körpers. Wenn der Körper sich entlasten will, fließt viel Blut durch die peripheren Gefäße, so daß viel Wärme an die Oberfläche abgegeben werden kann. Bei Abkühlung des Körpers werden die peripheren Gefäße verengt, so daß nur wenig Blut an die Oberfläche gelangt und auf diese Weise der Wärmevorrat des Körpers geschont wird.

Für die experimentell-therapeutische Beurteilung des Fiebers müssen wir uns an ganz greifbare Momente halten. Das

unterscheidet ja gerade unsere Bestrebungen von den Bedürfnissen des Klinikers. Während der Kliniker sich mit dem Gesamtkomplexe abfinden muß, der ihm bei den fieberhaften Krankheiten entgegentritt, können wir uns einen analysierbaren Ausschnitt zur exakten Prüfung herausschälen. Wir machen uns also klar, daß es bei den fieberhaften Krankheiten zur Erhöhung der Körpertemperatur kommt, die bei der Gesundung des Organismus wieder zur Norm zurückkehrt. Wir lassen ganz die ungelösten Probleme aus dem Spiele, inwiefern die schweren Schädigungen des Körpers bei fieberhaften Erkrankungen durch die Steigerung der Temperatur bedingt sind, vernachlässigen die Streitfrage, ob das Fieber etwas Nützliches ist oder eine Nebenerscheinung der Infektionskrankheiten, die energisch bekämpft werden muß.

Durch die Entdeckung des Wärmestiches von Aronsohn und Sachs sind wir in der glücklichen Lage, bei Tieren ziemlich isoliert die Temperatur des Körpers erhöhen zu können und so ein Objekt zu haben, an dem wir den Einfluß von Heilmitteln auf diesen Symptomenkomplex prüfen können.

Wenn man Kaninchen hinter der Koronarnaht, dicht neben der Sagittalnaht, trepaniert, die Dura mater spaltet und einen dünnen Glasstab senkrecht bis zur Hirnbasis durchstößt, so verletzt man das Corpus striatum und erreicht zumeist einen nicht unbeträchtlichen Temperaturanstieg. Während Kaninchen in der Norm Temperaturen von 39,5° haben, steigt binnen wenigen Stunden die Temperatur auf 42°.

Derartige Tiere sind nun, wie aus den grundlegenden Versuchen R. Gottliebs[1]) hervorgeht, ein ausgezeichnetes Versuchsmaterial, um die Wirkung von Fiebermitteln auf die Körpertemperatur zu studieren. Wir haben hier wieder einmal Gelegenheit, uns davon zu überzeugen, daß man experimentelle Therapie nur an kranken Tieren treiben kann. Auf die Temperatur normaler Tiere haben die Antipyretika nämlich keinen

---

[1]) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Arzneimittel. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 26 (1890) und kalorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 28 (1891).

wesentlichen Einfluß, während die Tiere mit Wärmestich auf diese Substanz prompt mit Abfall der Temperatur reagieren.

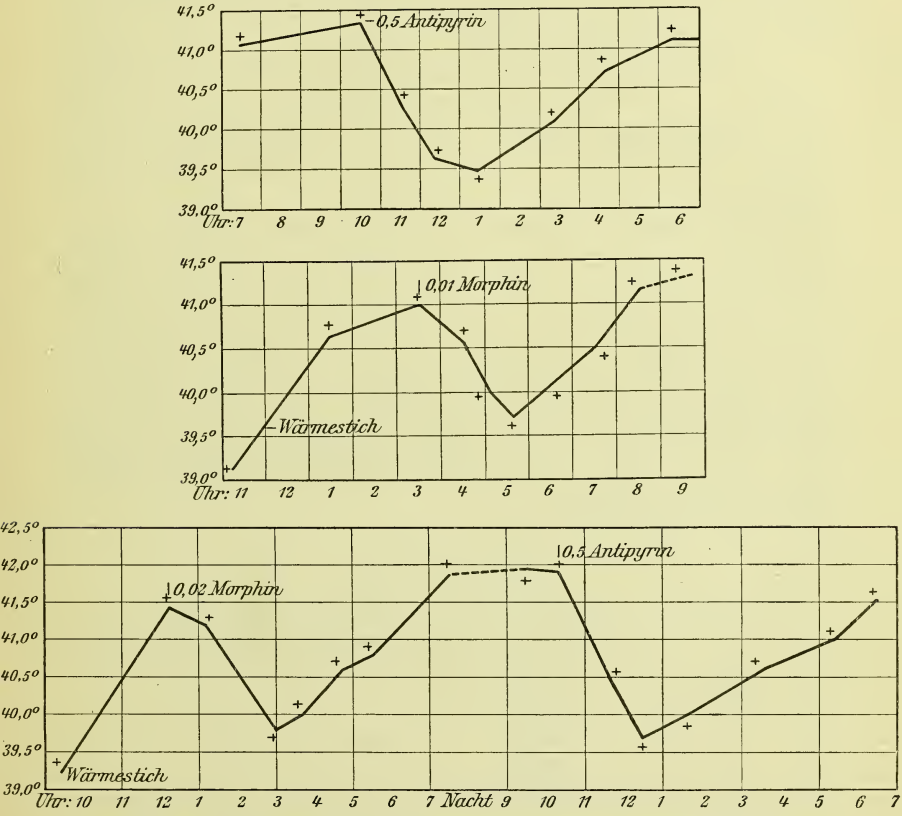
Man hat umfangreiche Untersuchungen darüber angestellt, wie die Wirkungen des Wärmestiches zustande kommen. Daß dabei nervöse Faktoren von entscheidender Bedeutung sind, ist ja selbstverständlich. Aber wir können hier darauf verzichten, alle die Vermutungen und experimentell geprüften Erwägungen zu referieren, die den inneren Zusammenhang der Erscheinungen zu erläutern versuchen. Selbstverständlich laufen die pathologischen Prozesse beim Fieber, wie es bei Infektionskrankheiten in die Erscheinung tritt, nicht so ab wie hier. Aber es ist auch müßig und ein unerfüllbares Bestreben, zu prüfen, ob der Wärmestichsymptomenkomplex sich mehr oder weniger restlos in die Kette der Infektionsfiebersymptome einrangieren läßt.

Für die experimentelle Therapie ist es wesentlich, daß wir hier einem leicht reproduzierbaren, einheitlichen Symptomenkomplex begegnen, dessen pathologische Erscheinungen einer genau analysierbaren Beeinflußbarkeit zugänglich sind.

Von den Feststellungen, die sich an den Wärmestichtieren erheben lassen, seien betont, daß die Wärmeproduktion vermehrt ist, also gewissermaßen eine krankhafte Störung der chemischen Wärmeregulation vorliegt. Wir haben in der Einleitung des Kapitels daran erinnert, daß diese Erhöhung der Wärmeproduktion durch eine Steigerung der Stoffzersetzung bedingt ist. Sicherlich ist dabei die Zersetzung der Kohlehydrate, die im Glykogenschwund ihren Ausdruck findet, hervorragend beteiligt. Ein Heilversuch des Organismus ist gleichsam darin gegeben, daß der gesteigerten Wärmeproduktion eine gesteigerte Abgabe von Wärme durch die Hautoberfläche entgegenwirkt. Jedoch kompensiert diese physikalische Wärmeregulation, diese Ventilation des Körpers, nicht die Störung der chemischen Regulation, es wird zu viel verbrannt, die Flamme des Thermostaten heizt zu sehr und die Temperatur des Wärmeschrankes, den der Organismus darstellt, steigt an.

Gibt man nun einem solchen Wärmestichkaninchen kleinere Dosen (0,5 g) Antipyrin, so sinkt in wenigen Stunden die Temperatur und fällt bis auf normale Grade. Interessant ist, daß Gottlieb nach Morphin denselben Temperaturabfall sah. Wenn

es erlaubt wäre, aus derartigen isolierten Versuchsergebnissen verallgemeinernde Schlüsse zu ziehen, so könnte man mit Filehne und seinen Anhängern annehmen, daß die Wärmestichtiere eine neue Temperatureinstellung darbieten; ihre Temperatur wird auf 42° reguliert. Dann würde man die Antipyrin- ebenso wie die Morphinsenkung als eine Art Kollapswirkung auffassen können, nach der — wie es in der Tat geschieht — das Tier der alten Temperatur wieder zustrebt. Die folgenden Kurven veranschaulichen die Wirkungen des Antipyrins und des Morphins nach Gottliebs Versuchen.[1])



Einwirkung von Antipyrin und Morphin auf die Temperaturerhöhung nach Wärmestich.

[1]) Die Kurven sind Poulsons Lehrbuch entnommen.

Im Gegensatz zum Antipyrin ist das Chinin bei der Wärmestich-Hyperthermie ohne Wirkung. Daraus hat man gefolgert, daß eben die Antipyretika, zu denen das Antipyrin zählt, auf die nervösen Regulationsapparate einwirken, während das Chinin als Protoplasmagift auf die Organe gerichtet ist, die durch ihre Stoffwechselprozesse die Wärme produzieren. Diese Annahme findet eine Stütze darin, daß Chinin bei Tieren die Wärmeproduktion herabsetzt. Gottlieb beobachtete nämlich, daß nach Chinindosen die Wärmeabgabe durch die Haut abnimmt, obgleich doch die Temperatur sinkt. Das ist natürlich nur möglich, wenn das Chinin die Produktion der Wärme herabsetzt, also chemisch reguliert.

Die Entfieberung durch Antipyrin und seine Verwandten kommt im Gegensatz zu der Chininwirkung durch Steigerung des Wärmeabgabe zustande. Die Einwirkung auf den Stoffwechsel und damit die sog. chemische Regulation tritt dagegen zurück.

Man kann den Einfluß der Antipyretika auch bei Tieren studieren, bei denen man durch Vergiftung Temperatursteigerung hervorgerufen hat. Das sei durch einige Versuchsprotokolle von Biberfeld illustriert. Biberfeld[1]) spritzte Kaninchen sterilisiertes Heuinfus ein, das die Temperatur erheblich heraufsetzt und untersuchte Derivate des Antipyrins und seiner Dimethylamidoverbindung, des Pyramidons auf ihre entfiebernde Wirkung bei diesen Tieren. Zunächst ein Homologes des Pyramidons, das p-Dimethylamidoantipyrin (1 p-dimethylamidophenyl-2. 3.-dimethyl 5 pyrazolon).

Kaninchen 1900 g

7	Uhr	40	Min.	Temp. 39,1°	5,0 ccm Heuinfus subkutan
9	,,	15	,,	,, 41,3°	0,2p-Dimethylamidoantipyrin per os.
10	,,	10	,,	,, 41,0°	
10	,,	55	,,	,, 39,8°	
11	,,	30	,,	,, 39,6°	
12	,,	10	,,	,, 39,6°	
12	,,	50	,,	,, 39,5°	

[1]) Pharmakologische Studien über einige Pyrazolonderivate. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 5 (1908).

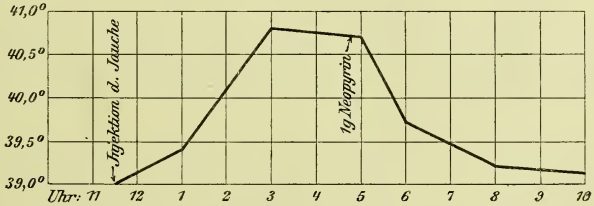
1 Uhr	55 Min.	Temp.	39,1°
2 „	30 „	„	38,8°
3 „	10 „	„	39,6°
4 „	15 „	„	40,1°
5 „	00 „	„	40,3°
5 „	50 „	„	40,3°
6 „	20 „	„	40,3°

Ebenfalls kräftige Entfieberung erreicht man durch Methylantipyrin, das sich vom Pyramidon dadurch unterscheidet, daß ein Wasserstoff am Pyrazolonring anstatt durch die Dimethylamidogruppe durch die Methylgruppe ersetzt ist. (Methylantipyrin ist also 1 Phenyl 2. 3. 4 trimethyl 5 pyrazolon.)

Kaninchen 1600 g

11 Uhr	30 Min.	Temp.	39,0°	10,0 ccm	Heuinfus subkutan
12 „	30 „	„	39,3°		
1 „	35 „	„	40,4°	0,2 ccm	Methylantipyrin subkutan
2 „	30 „	„	39,1°		
3 „	15 „	„	38,2°		
4 „	30 „	„	38,8°		
6 „	00 „	„	38,8°		

Beide Präparate haben demnach eine ausgesprochen antipyretische Wirkung. Sie stehen an Wert aber dennoch hinter dem Antipyrin und dem Pyramidon zurück, weil sie ein wenig giftiger als diese Substanzen sind.



Einfluß des Neopyrins auf das infektiöse Fieber.

Bachem[1]) zeigte, daß Valerylamidoantipyrin die Temperatur bei Kaninchen herabsetzt, sowohl wenn man sie durch

[1]) Über zwei neue Abkömmlinge des Amidoantipyrins. Therapeutische Monatshefte 1909.

Wärmestich wie durch Injektion von Fleischjauche erhöht hat. Beim Valerylamidoantipyrin (Neopyrin) ist ein Wasserstoffatom in der Amidogruppe des Amidoantipyrins durch den Valeriansäurerest ersetzt. Es ist für Tiere weniger giftig als Antipyrin und steht ihm an fieberwidriger Wirkung nicht nach. (Vgl. die Kurve auf Seite 155.)

Neben der Bekämpfung des Fiebers muß therapeutisch auch bedacht werden, inwiefern das Fieber selbst Heilwirkungen entfalten kann.

Auch hier beschränken wir uns auf die Beantwortung der Frage, welche Heilwirkungen der erhöhten Temperatur zukommen. Am klarsten sind wieder die Experimente an Tieren, bei denen man den Wärmestich ausgeführt hat. Loewy und Richter[1]) sowie Rolly und Meltzer[2]) konnten bei derartigen Versuchen gegenüber mannigfachen Infektionen eine gewisse Wirkung der erhöhten Temperatur erkennen. Aber der Vorzug, den die hyperthermischen Tiere genossen, war nicht allzu erheblich. Jedenfalls aber ist die Hyperthermie im Kampfe mit den Infektionen ein Moment, das auch günstige Einflüsse ausübt. Diese Auffassung wird noch dadurch unterstützt, daß namentlich nach den Untersuchungen von Lüdke[3]) und Rolly und Meltzer bei erhöhter Temperatur die Versuchstiere mehr und schneller Antikörper bilden.

---

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1895 und Virchows Arch. Bd. 145.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94 (1908).

[3]) Lüdke, Über Ursachen und Wirkungen der Fiebertemperatur. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 4 (1909). Vgl. auch Aronsohn und Citron, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Wärmestichhyperthermie für die Antikörperbildung. (Ein Beitrag zur Frage nach dem Nutzen oder Schaden des Fiebers.) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 8 (1910).

Therapie der Kreislaufstörungen.

Wenn das Herz durch akute Einwirkungen, unter denen namentlich die Vergiftung zu nennen ist, kaum noch schlägt oder nur noch unregelmäßige und unausgiebige Kontraktionen ausführt, hat die Therapie nur die Aufgabe zu erfüllen, die Herzarbeit wieder in Gang zu bringen. Ist das geschehen, so kann sich das Herz dann selbst weiter helfen. Manchmal genügen sehr einfache Unterstützungsmittel. So ist es schon häufig geglückt, bei Operationen durch einfache Massage das Herz wieder zu regelmäßigem Pulsieren zu veranlassen. Auch bei der Anwendung von Arzneimitteln wie Campher, Adrenalin rechnet man darauf, daß eine vorübergehende Hilfe genügt.

Für diese beiden Substanzen hat man auch experimentell sichere Anhaltspunkte für ihren therapeutischen Effekt beibringen können. Was zunächst den Campher angeht, so ist es zwar nicht möglich, am Herzen des lebenden Tieres die Heilwirkung des Camphers zu demonstrieren. Wohl aber konnte Gottlieb zeigen, daß das Herz eines Hundes, solange es unter Camphereinwirkung steht, durch elektrische Ströme nicht in seiner Leistung geschädigt wird, die beim nicht unter Campherwirkung stehenden Herzen unfehlbar seine Arbeitsfähigkeit aufheben.

Ausgezeichnet klar ist der Erfolg der Campherbehandlung bei Versuchen am überlebenden Herzen des Säugetiers. Für derartige Experimente besitzen wir seit einer Reihe von Jahren das vorzügliche Verfahren von Langendorff. Diese Methode gründet sich auf die Erkenntnis, daß ein Säugerherz noch längere Zeit außerhalb des Gesamtorganismus regelmäßig arbeitet, wenn nur sein ernährendes Gefäßsystem, die Koronargefäße, mit Blut gespeist werden. Das erreicht die Langendorffsche Methode, indem bei ihr das Blut unter

Druck in die Aorta des herauspräparierten Herzens einströmt. Die Aortenklappen schließen sich, so daß dem Blut nunmehr nur der Weg durch die Koronararterien offensteht. Aus dem rechten Vorhof fließt das Blut in einen Behälter ab. Um einwandsfrei mit isolierten Herzen zu arbeiten, muß man einmal für vollkommene Konstanz der Temperatur sorgen, was durch Thermostaten sich hinreichend erzielen läßt. Ferner muß das Blut unter gleichmäßigem Druck durch die Koronargefäße fließen, was man erreicht, wenn man den Druck durch eine mit einem Reduktionsventil ausgerüstete Sauerstoffbombe herstellt. Diese Einrichtung erlaubt zugleich, während des Versuches den Druck zu regulieren.

Die Einwirkung des Camphers auf das geschädigte Säugerherz wollen wir an der Hand der Versuche kennen lernen, die hierüber Seligmann[1]) in Gottliebs Institut ausgeführt hat.

Wollte man systematische Versuche anstellen, so mußte man über eine Herzschädigung verfügen, die sich im Experiment gesetzmäßig herstellen ließ. Die Grundlage dazu war in Beobachtungen Kroneckers gegeben. Kronecker hatte gefunden, daß elektrische Reizung mit Induktionsströmen am mittleren Drittel der vorderen Koronararterie das Herz des Säugetiers zum Flimmern bringt. Unter Flimmern des Herzens versteht man, daß das Organ anstatt geordneter Kontraktionen stürmische, aber völlig inkoordinierte und wirkungslose Zusammenziehungen ausführt. Seligmann reizte nun elektrisch das nach der Langendorffschen Methode isoliert arbeitende Katzenherz. Fast regelmäßig trat das Flimmern auf und die normale Herzarbeit wurde gestört. Ließ man nun an Stelle des normalen Katzenblutes mit Campher beschicktes Katzenblut durch die Koronargefäße strömen, so traten sofort an die Stelle des wirkungslosen Flimmerns normale Herzkontraktionen. Besser als jede Schilderung veranschaulicht uns eine Kurve aus der Arbeit von Seligmann den großen Effekt des Camphers. Die Kurve wurde gewonnen, indem das Herz während des Versuches seine Kontraktionen auf einem rotierenden Kymographion selbst aufschrieb. Man bringt dazu an der Herzspitze ein

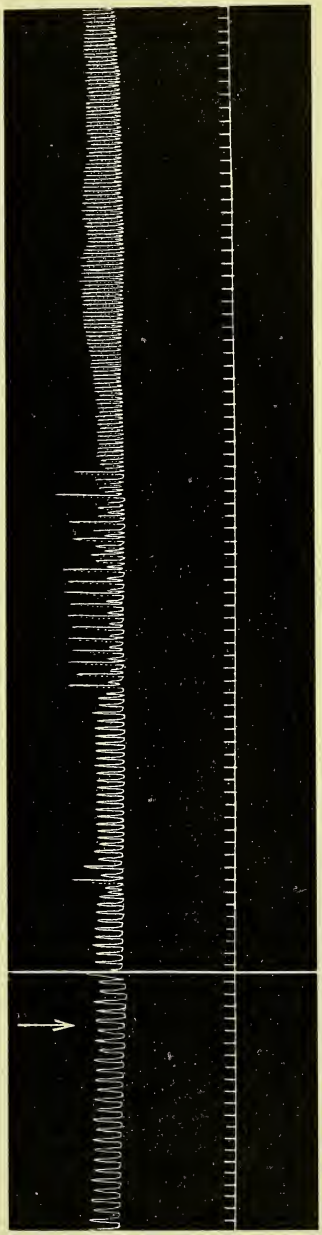
[1]) Zur Kreislaufwirkung des Camphers. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 52 (1905).

Häkchen an, das durch einen über zwei Rollen laufenden Faden mit einem Schreibhebel verbunden ist.

Ein Herz, das 18 Minuten unter Normalblut geflimmert hat, wird durch Campherblut zum Schlagen gebracht.

Beim Flimmern schreibt das Herz auf dem Kymographion nur unregelmäßige Zacken. Auf Campherzufuhr werden die Zacken größer, das Flimmern im Anfang noch viel lebhafter, bis das Herz aus der stärksten koordinationslosen Tätigkeit mit einem Schlag zu regelmäßiger Tätigkeit übergeht. Die Wirkung tritt um so rascher ein, je höher die Konzentration des Camphers im Blut ist.

Wie die günstige Wirkung des Camphers auf das geschädigte Herz zustande kommt, läßt sich zurzeit noch nicht völlig übersehen. Zum nicht geringen Teil ist das darin begründet, daß die Physiologie der Herztätigkeit selbst noch nicht genügend geklärt ist. Manches spricht dafür, daß der Campher Störungen nervöser Apparate reguliert. Wir können die Frage hier nicht weiter erörtern, da noch zu wenig verwertbares Material vorliegt. Nur eine

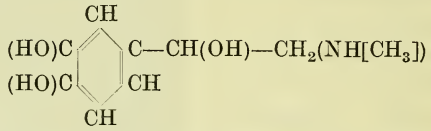


Wirkung des Camphers auf das flimmernde Herz (nach Seligmann).

Normalblut → Umschaltung auf Campherblut. Campherwirkung. (Zwischen beiden Kurvenabschnitten fehlen 50 Sek.)

Versuchsreihe am Froschherzen wollen wir kennen lernen. Chloralhydrat lähmt das Froschherz, Campher vermag das gelähmte Froschherz wieder zur Aktion zu bringen, ganz analog der Campherwirkung auf das flimmernde Katzenherz. Nun hat Rohde es bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich gemacht, daß die Chloralhydratlähmung des Herzens eine nervöse Lähmung darstellt. So können wir indirekt auch die Campherwirkung als eine Wirkung auf nervöse Apparate des Herzens erschließen, zumal diese Auffassung auch an und für sich sehr plausibel ist.

Eklatante therapeutische Effekte lassen sich bei Kreislaufstörungen auch mit dem Adrenalin erzielen. Diese Erfolge sind besonders interessant, weil das Adrenalin eine Substanz ist, die im Organismus gebildet wird und die wohl ohne Zweifel auch im normalen Leben wichtige physiologische Aufgaben zu erfüllen hat. Wenn wir sie nun therapeutisch wirksam sehen, so erscheint uns dieser Heilweg besonders rationell, weil wir gleichsam mit Mitteln den geschädigten Organismus unterstützen, die er selbst als brauchbar und für sich geeignet im täglichen Leben erprobt hat. Das Adrenalin ($C_9H_{13}NO_3$) ist in seiner Konstitution durch Analyse und Synthese vollkommen aufgeklärt:



Im Organismus kommt das linksdrehende Adrenalin vor. Synthetisch hat man außer dem racemischen beide aktiven Komponenten, das rechtsdrehende und das linksdrehende Adrenalin dargestellt. Träger der gewaltigen blutdrucksteigernden Wirkung ist das l-Adrenalin, dem r-Adrenalin kommt nur eine sehr geringe Wirksamkeit zu, dem r-l-Adrenalin nur eine Wirkung, die dem Anteil der l-Komponente entspricht.

Man kann ähnlich dem Campher das Adrenalin zur Lebensrettung verwerten, wenn die Existenz des Organismus durch Daniederliegen des Kreislaufes aufs höchste gefährdet ist. So kann man Versuchstiere durch eine intravenöse Adrenalininjektion noch retten, wenn ihr Herz bei der Chloroformnarkose bereits zu schlagen aufgehört hatte. Das Adrenalin, dessen Wir-

kung in mancher Beziehung einer Reizung sympathischer Nervenfasern ähnelt, verengt die peripheren Gefäße und die Gefäße der Baucheingeweide. Das Blut wird zum Herzen und den Lungen gedrängt. Da nun auf die Koronargefäße des Herzens ebenso wie auf die Lungengefäße das Adrenalin nicht verengernd wirkt, so wird der Herzmuskel gut versorgt und das Herz wird auf verschiedenen Wegen, die wir hier nur zum Teil andeuten konnten, in seiner Tätigkeit unterstützt.

Aus den Beobachtungen, die man über die physiologischen Funktionen der Nebenniere und ihres Adrenalin in das Blut führenden Sekretes gesammelt hat, muß man schließen, daß kleine Adrenalinmengen dauernd im Blute kreisen. Man muß annehmen, daß ein geringer Adrenalingehalt des Blutes ebenso unschädlich wie notwendig für die Erhaltung des physiologischen Gefäßtonus ist. Die Versuche mit dem Adrenalin lehren aber weiter, daß größere Adrenalinkonzentrationen nur kurze Zeit von Nutzen sein können. Denn einmal entledigt sich das Blut sehr bald des Übermaßes. Aber auch wenn es noch im Körper kreist, so reagieren sehr bald die Angriffspunkte nicht mehr auf das Adrenalin. So erklärt sich, daß das Adrenalin nicht die geeignete Substanz ist, um dauernde Verbesserungen des Kreislaufes zu erzielen. Wo das verlangt wird, da versagt es trotz seiner intensiven Einwirkung auf den Blutdruck. So ersieht man aus interessanten Tierversuchen F. Meyers, daß das Adrenalin zwar noch den schwer geschädigten Kreislauf von Kaninchen, die man mit Diphtherietoxin vergiftet hat, erheblich verbessern kann; aber eine Lebensrettung ist hier ausgeschlossen. Denn diese Tiere stehen andauernd unter dem schädlichen Einfluß des Bakteriengiftes, und nachdem die zeitlich begrenzte Adrenalinwirkung abgeklungen ist, setzt sich der Verfall des Kreislaufes bis zum Tode fort. Kaninchen, die mit einem Blutdruck von 30—40 mm Quecksilber an das Kymographion zur Blutdruckuntersuchung gebracht wurden, bekamen 5 ccm einer Adrenalin-Kochsalzlösung (0,025 : 50,0) intravenös und hielten sich 30—40 Minuten auf Druckhöhen von 110 bis 120 mm Quecksilber. Damit ging eine evidente Besserung der Atmung und Pulsbeschleunigung von 40 auf 90 Schläge einher. Kornealreflexe, die schon erloschen waren, wurden wieder rege, und Tiere, die im Sterben waren und in Seitenlage-

verharrten, richteten sich auf, um erst nach 7 Stunden zu sterben.

Heinz hatte früher schon ebenfalls bei Kaninchen, die mit Phosphor resp. mit Diphtherietoxin vergiftet waren, Adrenalin angewandt und danach gewaltige Steigerungen des gesunkenen Blutdruckes gesehen. Seine Versuche führten wie die von F. Meyer zu dem Ergebnis, daß eine dauernde und lebensrettende Wirkung dem Adrenalin dabei nicht gelingt. In seinen Versuchen wurde sogar die vorübergehende Besserung mit dem schnelleren Eintritt des Todes bezahlt. So bedenklich ist aber die Rolle des Adrenalins wohl nicht aufzufassen. Bei vorsichtiger Dosierung wird man eine Verkürzung des Lebens vermeiden können.

Bei weitem die wichtigsten Heilmittel für die Störungen am Herzen und den Gefäßen sind natürlich die Digitalispräparate. Was man aus dem pharmakologischen Tierversuch über ihre Wirkungen auf das Herz und den Blutdruck weiß, ist auch ohne Zweifel eine wesentliche Stütze für die Erklärung der therapeutischen Effekte. Hier wollen wir aber nur die Erfolge besprechen, die man mit Digitalispräparaten an künstlich geschädigten Herzen erreicht hat. Cloetta[1]) hat nach dem Verfahren von Rosenbach bei Kaninchen eine Insuffizienz der Aortenklappen hergestellt, indem er von der Karotis aus mit einer Sonde die Klappen verletzte. Bei dieser Operation entsteht eine aseptische Endokarditis, von der ein Klappenfehler zurückbleibt. Behandelt man nun von diesen geschädigten Tieren einen Teil mit Digitalis, einen anderen nicht, so sind deutliche Unterschiede erkennbar. Zunächst gingen von den sich selbst überlassenen Kaninchen ein Teil an Herzinsuffizienz und Hydrops zugrunde, während die behandelten gesund blieben. Nach mehreren Monaten Behandlung wurde die Leistungsfähigkeit und die durch Hypertrophie bedingte Gewichtszunahme des Herzens geprüft. Die Digitalisherzen waren weniger hypertrophisch. Wenn nun auch die Hypertrophie als eine kompensatorische nicht ohne weiteres als eine Schädigung angesehen werden darf, so meint Cloetta doch, daß die Digi-

[1]) Über den Einfluß der chronischen Digitalisbehandlung auf das normale und pathologische Herz. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 59 (1908), vgl. auch Therapie der Gegenwart 1908.

taliskur eine schädliche Übertreibung der kompensatorischen Hypertrophie verhütet hat.

Immer muß die experimentelle Therapie darauf bedacht sein, die Fortschritte der Chemie für ihre Zwecke nutzbar zu machen. So hat beim Campher, besonders aber beim Adrenalin, wie wir gesehen haben, die eine der optisch aktiven Komponenten sich als besonders wirksam erwiesen. Auch die Leistungsfähigkeit der erkrankten Nieren wird durch chemisch nahe verwandte Substanzen verschieden stark beeinflußt. Sehr lehrreich sind Versuche von Bergell und Richter. P. F. Richter hat gefunden, daß Kaninchen nach der Vergiftung mit Uransalzen nephritisch werden. Es bildet sich bei ihnen ein richtiger Ascites aus. Bergell und Richter[1]) fanden nun, daß die Purinkörper, deren diuretische Wirkung ja bekannt ist, durch Steigerung der Harnflut den Ascites verringern. Dabei ist die Wirkung durchaus von der Konstitution der einzelnen Purinsubstanzen abhängig.

[1]) Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und diuretischer Wirkung in der Puringruppe. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 1 (1906).

Therapie der Störungen der Magendarmfunktionen.

J. P. Pawlow[1]), dessen bahnbrechende Arbeiten die Physiologie der Verdauungsorgane erheblich gefördert haben, hat auch der experimentellen Pathologie und Therapie der Erkrankungen des Magendarmkanals sein Interesse zugewandt. Nach verschiedenen Richtungen hat er hier die Erkenntnis vertieft und die Wege gezeigt, auf denen Fortschritte zu erhoffen sind. Zunächst macht Pawlow auf Beobachtungen aufmerksam, welche einen Einblick in die eigenen Heilbestrebungen des Organismus gestatten. Wenn man z. B. in den sogenannten „kleinen Magen" eines Hundes, der einen isolierten, der Beobachtung direkt zugänglichen Abschnitt des Gesamtmagens darstellt, stark wirkende Stoffe, wie z. B. absoluten Alkohol, eine 0,2 proz. Sublimatlösung, eine 10 proz. Lösung von Silbernitrat, eine starke Emulsion von Senföl für wenige Minuten einführt, so kommt es zu einer ausgeprägten, manchmal enormen Absonderung von Schleim. Man könnte diesen Zustand als einen akuten, schleimigen Katarrh auffassen. Jedoch Pawlow weist darauf hin, daß der Schleim Heilwirkungen entfaltet. Die großen Flüssigkeitsmengen verdünnen das schädliche Agens und schützen so die wichtigeren Elemente der Schleimhaut. Pawlow erkennt hier einen ganz allgemein gültigen Mechanismus, daß nämlich dieselben Reize, welche Krankheiten hervorrufen, auch die Hilfsaktion des Organismus in Gang bringen. Wir haben ja hier eine vollkommene Analogie zu den Vorgängen, welche bei der

[1]) Das Experiment, Wiesbaden, J. F. Bergmann 1900 vgl. auch Die Arbeit der Verdauungsdrüsen 1898 u. Babkin, Material zur experimentellen Pathologie und Therapie der Hunde. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1910 Nr. 15.

Antitoxinproduktion unter dem Reize der Toxineinwirkung in Frage kommen. Als eine Abwehreinrichtung des Magens kann auch die reflektorische Hemmung der Magensaftsekretion angesehen werden. Die Beobachtung an Tieren mit dem „kleinen Magen" beweist, daß es sich um nervöse Phänomene handelt. Wenn man z. B. in den großen Magen des Hundes Eiswasser oder eine Lapislösung eingießt, so erfolgt auf die gewöhnliche Speiseaufnahme nur eine geringe Absonderung. Diese verminderte Magensaftsekretion betrifft aber nicht nur den großen Magen, den die Schädlichkeit allein erreicht hat, sondern auch den kleinen Magen, der überhaupt nicht von den abnormen Einflüssen betroffen wurde. Es kann sich demnach nur um eine reflektorische Sekretionshemmung handeln. Diese Hemmung ist ebenso geeignet, die Ferment produzierenden Drüsen vor Schädigungen zu bewahren, wie die Anregung der Schleimabsonderung sich durch Verdünnung des Reizstoffes nützlich erweist.

Der Heilreflex kann aber auch umgekehrt zur Geltung kommen. In einem Versuche unterdrückte Pawlow die Sekretionsarbeit des großen Magens durch eine Verbrühung mit heißem Wasser auf viele Tage vollkommen. Allmählich begann der kleine Magen eine kolossale Tätigkeit zu entfalten. Hier scheinen also die gesunden Anteile der Schleimhaut vikariierend für die erkrankten Abschnitte einzutreten und so den Verlust zu kompensieren.

Hat schon hier Pawlow seinen physiologischen Studien einige therapeutische Lichter aufgesetzt, so ist er weiterhin auch geradenwegs zu therapeutischen Experimenten übergegangen. Der große Physiologe betont, daß die experimentelle Therapie auch abgesehen von den praktischen Nutzanwendungen einen neuen und fruchtbringenden Weg zur Erforschung des Lebens bildet. „Nur der kann sagen, daß er das Leben erkannt hat, wer seinen gestörten Lauf wieder zur Norm zurückzuführen weiß. Deshalb ist die experimentelle Therapie eine Probe auf die Physiologie."

Eine lebensrettende Therapie gelang Pawlow bei Hunden, denen die Nervi vagi am Halse durchschnitten waren. Bei diesen Tieren werden durch die Operation plötzlich die hauptsächlichsten sekretorischen und motorischen Nerven des Magens

ausgeschaltet. Daher hört zunächst jede Verdauungsarbeit auf, die Nahrung fault im Magen und durch sekundäre Komplikationen gehen die Tiere zugrunde. Durch zweckmäßige Behandlung und Pflege läßt sich das aber vermeiden. Man beginnt die Fütterung mit Fleischbrühe. Diese Nahrung regt durch ihre chemische Zusammensetzung die Tätigkeit der Magendrüsen an. Die auf dem Nervenwege den Magen erreichende psychische Anregung wird dadurch überflüssig. Die Überreste einer Mahlzeit, die infolge der verschlechterten Motilität des Magens und der gestörten Entleerungsreflexe liegen bleiben, entfernt man durch systematische Ausspülungen. Man legt dem Hunde eine Magenfistel an, von der aus die Ernährung besorgt wird und trennt den Magen von der Mundhöhle durch eine Ösophagotomie. Indem man nun die beiden Teile der Speiseröhre als Blindsäcke abschließt, verhütet man, daß beim Brechakt Mageninhalt in die oberen Luftwege und so in die Lungen kommt. Man erreicht, daß die sonst mit Sicherheit sich einstellende Lungenentzündung ausbleibt. Die Hunde können bei gutem Ernährungszustand lange Zeit den Eingriff überleben.

In einer anderen therapeutischen Versuchsreihe konnte Pawlow zeigen, daß der Mechanismus einer klinisch erprobten Therapie ein anderer ist, als es den bisherigen Anschauungen entsprach. Ruft man bei Hunden eine Hypersekretion der Magendrüsen hervor, so kann man durch Zufuhr einer $^1/_2$ proz. Natriumkarbonatlösung die Sekretion auf das normale Maß zurückbringen. Die Alkalien wirken nicht nur durch Neutralisation des sauren Magensaftes, sie sind vielmehr ausgesprochene Hemmungskörper für die Drüsenfunktion.

Pawlows experimentelle Befunde liefern auch direkt die Grundlagen für die therapeutische Nutzanwendung des Experimentes am Krankenbette des Menschen. Pawlow hat die Bedingungen der Pankreassekretion beim Hunde genau studiert. J. Wohlgemuth[1]) hat nun bei Fällen von Pankreasfisteln, bei denen die Heilung wegen zu starker Sekretion sich verzögerte, einen

[1]) Zur Therapie der Pankreasfistel nebst Bemerkungen über den Mechanismus der Pankreassekretion während der Verdauung. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 8.

raschen Verschluß der Fistel erreicht, indem er die Patienten mit kohlehydratarmer Diät unter Zusatz von Natron bicarbonicum ernährte. Unter diesen Bedingungen wird die Pankreassekretion gehemmt und damit die Schließung der Fistel ermöglicht.

Auf dem Gebiete der Darmstörungen besitzen wir ferner einige mustergültige Untersuchungen von Magnus, die zeigen, daß die experimentelle Therapie geeignet ist, tiefe Einblicke in das Wesen der Heilwirkungen zu eröffnen.[1])

Um die stopfende Wirkung des Opiums und des Opium-Alkaloides, des Morphins, zu verstehen, haben Kliniker und Pharmakologen seit Jahrzehnten umfangreiche Arbeiten unternommen. Die Frage wurde aber erst wesentlich geklärt, als Magnus sie mit planmäßigen, therapeutischen Experimenten angriff. Das zu untersuchende Problem bestand darin, bei Tieren Durchfall hervorzurufen, ihn durch Opium oder Morphin zu stopfen und nun den Mechanismus dieser Stopfwirkung zu analysieren.

Um möglichst eindeutige Resultate zu erhalten, mußte Magnus dahin streben, den Durchfall unkompliziert zustande zu bringen. Der Allgemeinzustand der Tiere mußte normal bleiben, die Darmstörung auf einfache Art und Weise zuwege gebracht werden. Als sicherste Methode erwies sich, Katzen mit Milch zu füttern. Diese Tiere nehmen Milch bekanntlich sehr gern und bekommen, wenn sie täglich zweimal (morgens und abends) mit Milch gefüttert werden, nach einigen Tagen breiige bis halbflüssige Stühle. Diese Ernährungsweise vertragen die Katzen wochenlang ohne jede andere Störung.

Nun könnte man vielleicht einwenden, daß diese Konsistenz der Darmentleerung nach der Milchfütterung nichts mit den Durchfällen gemeinsam hat, wie sie bei Erkrankungen des Darmes zur Beobachtung gelangen. Das ist aber für das therapeutische Experiment ohne Belang, Wenn es sich, wie hier, darum handelt, das Symptom des Durchfalls zu heilen und das Wesen dieser symptomatischen Therapie zu erforschen,

---

[1]) Die stopfende Wirkung des Morphins. Pflügers Archiv Bd. 115 und 122 (1906 u. 1908).

so interessiert es uns im Augenblick nicht, durch welche Ursachen das Symptom ausgelöst worden ist.

Der Durchfall, den die Katzen bei Milchdiät zeigten, konnte gestopft werden, wenn man mittelgroßen Tieren 0,04—0,05 g Morphin subkutan injizierte. Kleinere Dosen stopften auch. Aber hier ergibt sich der Nachteil, daß als unmittelbare Folge der Injektion Erbrechen und Durchfall auftritt.

Die Stopfwirkung des Morphins äußert sich in der Weise, daß die diarrhoischen Stühle für einige Zeit ausbleiben. Diese Zeit beträgt 20 Stunden bis mehrere Tage. Wird die Milchnahrung ununterbrochen fortgesetzt, was zunächst mittels Schlundsonde geschehen muß, so ist der erste Stuhl manchmal fest, manchmal auch unverändert diarrhoisch. Wird nach dem Morphin die Milchzufuhr unterbrochen, so tritt die Kotentleerung entweder verspätet, meist aber innerhalb 48 Stunden gar nicht ein und erfolgt erst wieder auf erneute Milchzufuhr.

Der erste Schritt, den die Analyse machen mußte, bestand darin, zu ermitteln, ob das Morphin seine Stopfwirkung unter Beteiligung des Zentralnervensystems ausübt. Langley hat in den letzten Jahren die Anatomie und Physiologie des sympathischen Nervensystems gründlich bearbeitet, so daß wir speziell auch über die Nervenversorgung des Darmes heute gut orientiert sind. Die Sympathikusfasern, die vom Brustmark und oberen Lendenmark durch den Grenzstrang zum Darm ziehen, verlassen, soweit sie für den Magen und den Dünndarm bestimmt sind, den Grenzstrang im unteren Thoraxteil und etwas tiefer, und verlaufen zum Ganglion coeliacum und Ganglion mesentericum super. Von diesem Ganglion ziehen dann die sogenannten postganglionären Fasern zum Magen und Dünndarm. Die für den Dickdarm bestimmten Fasern verlassen den Grenzstrang in der Höhe des Lendenmarkes, verlaufen zum Ganglion mesentericum inf. und von hier aus als verschiedene Nervenstämme zum Dickdarm.

Um nun alle auf diesen Wegen dem Darm zukommenden Einflüsse auszuschalten, durchschnitt Magnus die Nerven auf ihrem Wege von den drei großen Ganglien (Ggl. coeliacum, mesenter. sup. und inf.) zum Magendarmkanal. Nach einigen Tagen degenerieren dann auch noch die Endigungen dieser

Fasern in der Magen- und Darmwand, so daß man den Magen und Darm möglichst unabhängig vom Sympathikus gemacht hat.

Wer die Operation selbst ausführen will, kann eine sehr anschauliche Schilderung in der Arbeit von Magnus finden. Die Dauer der Operation beträgt kaum 20 Minuten. Nach dem Erwachen aus der Narkose haben die Tiere meist mehrfache Kotentleerung, machen aber keinen besonders hinfälligen Eindruck.

Bei der Operation werden große Lymphstämme durchtrennt. Man muß daher zunächst die Katzen nur mit Magermilch ernähren, weil sie den Übertritt von Fett in die Bauchhöhle nicht vertragen. Am siebenten Tage kann man dann, nachdem die Lymphgänge sich regeneriert haben, mit der gewöhnlichen Milchfütterung wieder beginnen.

Die Stopfversuche an den operierten Tieren wurden zwischen dem 9. und dem 22. Tage vorgenommen, um die vollständige Degeneration und den Mangel einer später eintretenden Regeneration sicherzustellen. Die operierten Katzen zeigten auf Milchfütterung die typischen Durchfälle, die Milchdurchfälle ließen sich durch Morphin stopfen, obwohl also die zum Verdauungskanal vom Magen bis zum After führenden sympathischen Hemmungsfasern durchschnitten und degeneriert waren. Die Morphinwirkung muß also direkt an Organe ansetzen, die im Magendarmkanal selbst gelegen sind.

Magnus hat dann auch weiterhin versucht, aufzuklären, wie im einzelnen das Morphin die Bewegungen des Magendarmkanals beeinflußt. Das gelingt sehr gut mit Hilfe des Röntgenverfahrens, das die Bewegungen der Baucheingeweide direkt zur Anschauung bringt. Man mischt der Nahrung Bismutum subnitricum bei und beobachtet das Vorrücken des Speisebreies. Leider vertragen die Katzen den Zusatz von Wismuth zur Milchnahrung durchaus nicht. So war es nicht möglich, die Morphinwirkung bei Katzen mit Durchfall zu studieren. Immerhin wurde die interessante Tatsache sichergestellt, daß das Morphin in stopfenden Dosen hauptsächlich die Magenbewegungen und viel weniger die Darmbewegungen einschränkt. Diese Hemmung der Magenbewegungen und da-

neben der Einfluß des Morphins auf die Sekretionen und die Resorption sind wohl in erster Linie für die Stopfwirkung verantwortlich zu machen.

Die Durchfälle, die man bei Katzen durch Sennainfus oder Rizinusöl hervorrufen kann, lassen sich durch Morphin nicht stopfen. Vermutlich handelt es sich hier im wesentlichen um eine Reizung der Darmschleimhaut, die durch die Morphinwirkung nicht beeinflußt wird.

Therapeutische Bekämpfung von Ermüdungserscheinungen.

Vor längerer Zeit hatte Brown-Séquard angegeben, daß Injektion von Hodenextrakten die Arbeitsfähigkeit der Muskeln steigert. Vielfach hatte man diesen Einfluß lediglich durch Suggestion erklären wollen. Aber Zoth und Pregl haben in sehr sorgfältigen Versuchen gezeigt, daß die Einwirkung auf die Arbeitsleistung der Muskeln auch dann nachweisbar ist, wenn suggestive Momente gänzlich fortfallen.

In neuerer Zeit hat man (Weichardt) auch dahin gestrebt, ermüdete Muskeln durch Medikationen zu neuer Arbeitsleistung zu befähigen. Wir wollen hier nun aus einer Versuchsreihe von A. Loewy[1]) lernen, daß es tatsächlich gelingt, die Steigerung des Sauerstoffbedarfs, die die Ermüdung kennzeichnet, durch unschädliche pharmakologische Agenzien hinauszuschieben. Als solches Mittel benutzte Loewy das aus Hodensubstanz von Poehl dargestellte „Spermin" (Sperminum Poehl). Die Versuche wurden an Hunden gemacht, die zunächst durch längeres Laufen auf einer Tretbahn ermüdet wurden. Dann wurde ihnen das Spermin subkutan injiziert; sie liefen dann weiter. In wiederholter Probe wurde nun der Sauerstoffverbrauch vor und nach der Spermineinführung bestimmt.

Die folgende Tabelle gibt den Versuch Loewys wieder, der ein positives Ergebnis am deutlichsten hervortreten läßt. Die letzte Kolumne lehrt, daß eine Ersparung des Sauerstoffverbrauchs um 8—14 Proz. nachweisbar war.

---

[1]) Versuche über die Rückgängigmachung der Ermüdungserscheinungen bei Muskelarbeit. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 19, 1910.

Tabelle.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Nummer Versuch Datum	Arbeitsleistung bis zum Versuch		mkg Arbeit		Sauerstoffverbrauch			Atemvolumen pro Minute	Bemerkungen	Ersparung im Sauerstoffverbrauch auch nach der Sperminjektion pro mkg	
	Tourenzahl im ganzen	Tourenzahl pro Minute	pro Minute	im ganzen	pro Minute ccm	pro Tour ccm	pro mkg Arbeit ccm	Liter		ccm	Proz.
VI. a) 9. I.	3102	94	156,9	5164,8	593,14	6,31	3,730	22,8	**Gelber Schäferhund** Gewicht 9 kg		
b) 15Min. nach Injekt. von 6 ccm Spermin	**3046**	**92,3**	**153,7**	**5071,6**	**500,74**	**5,41**	**3,258**	**21,7**	Zwischen a u. b 12 Min. Ruhe.	**0,532**	**14,0**
VII. 16. I.	2956	84,0	139,5	4922	530,86	6,40	3,796	21,5	Zwischen a u. b keine Ruhepause		
a) b) vor Injektion.	3712	82,5	137,4	6183	534,46		3,891	22,2	Zwischen b u. c 4 Min. Ruhe. Injektion.		
c) 10 Min. nach Injektion v. 10 ccm	**4678**	**80,5**	**134,0**	**7789**	**479,55**	**5,06**	**3,578**	**24,0**	Zwischen c u. d keine Ruhepausen	**0,322**	**8,4**
d) 21 Min. nach der Injektion	**5644**	**82,5**	**137,4**	**9397**	**476,06**		**3,464**	**24,8**	—		
VIII. 18. I.	1720	86,0	143,2	2864	590,83	6,92	4,126	22,0	Zwischen a u. b keine Ruhepause		
a) b) vor Injektion . .	2752	86,0	143,2	4582	593,31		4,185	25,5	Zwischen b u. c längere Pause. Injektion.		
c) 20 Min. nach der Injektion	**1336**	**82,0**	**136,5**	**2224**	?	?	—	**23,3**	—		
d) 34 Min. nach der Injektion	**2629**	**84,5**	**140,7**	**4377**	**537,03**	**6,35**	**3,817**	**26,1**	Zwisch. c u. d keine Paus.	**0,338**	**8,1**

Schlußbetrachtung.

Zum Schlusse wollen wir noch in einem kurzen Überblick die Gesamtheit der Hilfsmittel betrachten, die dem Therapeuten zur Beseitigung von Krankheiten zur Verfügung stehen. Wo man kann, entfernt man die Krankheitsursache. Das kommt bei der antiparasitären und der Entgiftungstherapie in Frage. Die Substitutionstherapie ersetzt die Defekte, welche durch Krankheiten entstanden sind, die symptomatische Therapie sucht auf die Apparate des Organismus so einzuwirken, daß die abnormen Funktionen in normale Bahnen zurückkehren.

Jede Therapie muß unter dem Gesichtswinkel der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physikalischem Verhalten und physiologischer Wirkung ausgebaut werden. Wenn wir in der Chemotherapie dahin streben, die Heilmittel immer mehr ätiotrop und weniger organotrop zu machen, wenn man in der symptomatischen Therapie die Pharmaka immer mehr im erwünschten Sinne organotrop abzuändern bestrebt und darauf aus ist, die Reaktion in unbeteiligten Organen zu verhindern, so sind das alles Probleme, die unter das große physiologisch-pharmakologische Grundproblem von Konstitution und Wirkung fallen.

Schon diese Überlegungen zeigen, daß nur der gut heilen wird, der möglichst eingehend das physiologische Geschehen im Organismus kennt. Noch mehr leuchtet das ein, wenn man sich daran erinnert, daß man sehr häufig in der Therapie nur die Eigenbestrebungen des Organismus unterstützen muß. Auch der Organismus selbst treibt Entgiftungstherapie, er liefert von sich aus die Antikörper, er dirigiert die Phagocyten, hilft sich durch Verstärkung und Einschränkung der Zirkulation, durch Regulation der Wärmebildung und Wärmeabgabe. In der Immunitätslehre erkennen wir, daß man durch Gewöhnung

einen Körper vor Schädigungen bewahren kann, die man nicht beseitigen kann. So wird unter Umständen der Arzt bei der Therapie der Krankheiten des Menschen durch Änderung der Ernährung und durch Abhärtung des Körpers den Organismus auch dann noch gesund und leistungsfähig erhalten können, wenn er nicht in der Lage ist, schädliche Einwirkungen zu verhüten, die durch die Not oder den Überfluß zustande kommen.

Sachregister.

Die beigedruckten Ziffern geben die Seitenzahlen an.

Adipinsäure 145.
Adrenalin 160ff.
Adrenalinbehandlung der Chloroformvergiftung 160.
— der Diphtherievergiftung 161ff.
— maligner Tumoren 117.
Adrenalinglykosurie, Hemmung durch Pankreasextrakte 139.
Alkalibehandlung der Hypersekretion des Magens 166.
Anämie, Behandlung mit Cholesterin 131.
— Behandlung mit Eisen 129ff.
Anallergische Sera 65.
Anaphylaxie 64ff.
Anaphylaktischer Chok 64.
— bekämpft durch Narkose 64.
Antikörperbildung im Fieber 156.
Antikörperzufuhr, in homologem und heterologem Serum 62.
Antimon 86.
Antimonfestigkeit 86.
Antimonverbindungen 86.
Antipyretika bei Vergiftungsfieber 154ff.
Antipyrin, Einfluß auf die Temperatur bei Wärmestich 152.
Antiseptische Wirkung der Phenolderivate 73.
Antitoxingehalt des Serums nach den verschiedenen Applikationsmethoden 60ff.
Antitoxininjektion in die Nerven bei Tetanusvergiftung 56ff.
Arsacetin 85.
— Versagen beim Menschen 106.
Arsanilfestigkeit 82ff.
Arsanilsäure 80ff.
— Reduktion im Tierkörper 83.
— Reduktionsprodukte 83ff.
Arsanilwirkung, Mechanismus der 83.
Arsenfeste Bakterienstämme 88.
Arsenige Säure bei Trypanosomiasis 79ff.
Arsenophenylglyzin 84ff.
Arsenwirkung bei Anämien 131.
Arterienoperationen nach Carrel 38.
Äthernarkose gegen anaphylaktischen Chok 64.
Athrepsie 122.
Athreptische Immunität 122.
Atoxyl 80.
Atoxylsaures Quecksilber 101.
Atropin, Antagonismus zum Muskarin 14.
Ausfallserscheinungen nach Epithelkörperchenexstirpation; Behandlung mit Epithelkörperchen; Transplantation 28ff.
— nach Schilddrüsenexstirpation; Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten 22.
— — — Behandlung mit Thyreoglobulin 26ff.
Azelainsäure 145.
Azofarbstoffe, Trypanozide Wirkungen der 89.

Bariumvergiftung, Behandlung mit Natriumsulfat 13.
Biphenole 74.
Blausäurevergiftung, Behandlung mit Schwefelverbindungen 7ff.
Blepharoblast, Schwund bei chemotherapeutischen Einwirkungen 71.
Blepharoblastenschwund unter dem Einfluß von Pyronin und Trypanrot 98.

Blutdrucksenkung bei der Diphtherietoxinvergiftung; Behandlung mit Serum 54ff.
Blutstillung durch Kochsalzinjektionen 17.
Brillantgrün 95.

Campherwirkung auf das flimmernde Herz 157ff.
— bei der Chloralhydratlähmung des Herzens 160.
Chemische Wärmeregulation 150.
Chinin, herabsetzende Wirkung auf die Wärmeproduktion 154.
— Wirkungslosigkeit bei Wärmestich 154.
Chloroformvergiftung, Behandlung mit Adrenalin 160.
Combinationsbehandlung 108.

Depotbehandlung 106.
Desinfektionsmittel 71.
— unspezifische, halbspezifische und spezifische 72.
Dibrom-p-Xylenol 74.
Dibrompseudokumenol 74.
Digitalisbehandlung des geschädigten Herzens 162.
Dioxydiamidoarsenobenzol 102ff.
Diphtherieheilserum 52ff.
Diphtherie, Serumbehandlung der 53ff.
Diphtheriehemmung 74.
Diphtherievergiftung, Behandlung mit Adrenalin 161ff.
Distributives Moment 77.

Ehrlich-Hatapräparat Nr. 606 102.
Eisenbehandlung der Anämie 129ff.
Eiweiß, tierisches, als Hemmungssubstanz bei der inneren Desinfektion 75.
Entzündung, Behandlung durch Biersche Stauung 128.
— Behandlung mit Kälte 127.
— — mit Wärme 126.
— Jodbehandlung der 128.
Epithelkörperchen-Transplantation 28ff.
Ermüdungserscheinungen, Behandlung mit Spermin 171.
Etappenbehandlung 106.

Fluoreszinverteilung 77.

Gewebsneubildung, unterstützt durch Stauungshyperämie 125.
Glutarsäure, Einfluß auf den Phlorizindiabetes 143ff.
Glykosurie, Behandlung mit Kalksalzen 16.

Halbfeste Arsanilstämme 84.
Halbspezifische Desinfektionsmittel 72.
Halogenbiphenole 74.
Hauttransplantation 31ff.
Heilversuche im Reagensglase 59.
Herzflimmern, Behandlung mit Campher 157ff.
Hornhauttransplantation 33.
Hyperämie, aktive 123.
— passive 123.

Individuelle Schwankungen bei dem Antikörperübergang in das Blut 63.
Innere Desinfektion 71.
Intramuskuläre Seruminjektion 61ff.
Intravenöse Seruminjektion 61ff.

Jod, Verteilung bei Karzinom 77.
— — bei Tuberkulose 77.
Jodierte Arsenophenole 102.
Jodothyrin 25.

Kaninchensyphilis 99.
Karzinom, Behandlung mit Radium 116ff.
— Virulenzsteigerung 109.
— und Sarkomtransplantation 109.
Kleiner Magen 164.
Knochenerkrankung bei Kalkmangel, Behandlung mit Kalksalzen 18ff.
Knochentransplantation 33.
Kohlenoxydvergiftung, Sauerstoffbehandlung der 7.
Korksäure 145.
Kretinismus nach Schilddrüsenexstirpation, Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten 22ff.
Kurarin, Antagonismus gegen das Physostigmin 13.

Leukämie 132.
Lipotropie 77.
Lues, Übertragung auf Versuchstiere 98.

Lymphocytose, Behandlung mit Röntgenstrahlen 133.
Lyssa, Immunotherapie bei 40ff.

Magenschleim, Heilwirkungen des 164.
Magnesiumvergiftung, Behandlung mit Kalksalzen 15.
Malachitgrün 95.
Metaoxybenzoesäure 74.
Methylantipyrin 155.
Milchdiarrhöe der Katzen, Behandlung mit Morphin 167.
Mitigation 97.
Mitigierung 70.
Monobromphenol 73.
Monojodisovalerianylharnstoff 78.
Mononatriumurat, Laktimform im Gichtblut 148.
Morphin, Einfluß auf die Temperatur beim Wärmestich 153.
— ohne Stopfwirkung bei Diarrhöe durch Sennainfus oder Rizinusöl 170.
— Stopfwirkung des 168ff.
Muskarin, Antagonismus zum Atropin 14.
Myxödem nach Schilddrüsenexstirpation, Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten 22ff.

Narkosetheorie 78.
Neoplasmen, Immunisierung gegen 109ff.
— -Immunität, lokale 115.
— — durch Vorbehandlung mit normalen Gewebsteilen 113.
Neopyrin 156.
Neurotropie 77.
Nierentransplantation 34ff.
Nitrilvergiftung, Behandlung mit Alkohol 11.
— — — Schilddrüsensubstanz 12.
— — — Schwefelverbindungen 8ff.
— — — Traubenzucker 11.

Ödembehandlung durch aktive Hyperämie 124.
Opsonine 44.
Organkonservierung für die Transplantation 37.
Organotrop 79.
Organotropie 105.
Oxalsäurevergiftung, Behandlung mit Kalziumchlorid und Strontiumchlorid 12.

Panimmunität gegen Neoplasmen 113.
Pankreasdiabetes, Einfluß der Außentemperatur auf den 141.
— — — Nahrung auf den 142.
— Behandlung des 134ff.
— Organsafttherapie bei 136ff.
Pankreasfisteln, diätetische Behandlung der 166.
Pankreastransplantation bei Pankreasdiabetes 136.
Parafuchsin 95.
Parafuchsinfeste Trypanosomenstämme 97.
Paraoxybenzoesäure 74.
Paraoxyphenylarsenoxyd 84.
Paraoxyphenylarsinsäure 84.
Parasitotrop 79.
Parasitotropie 105.
Pentabromphenol 73.
Pentahalogenphenole 73.
Phenol 73ff.
Phenolderivate, antiseptische Wirkung 73.
Phlorizindiabetes 142ff.
— Behandlung mit Glutarsäure 143ff.
Photodynamische Wirkung fluoreszierender Substanzen 75.
Physikalische Wärmeregulation 150.
Physostigmin, Antagonismus gegen das Kurarin 13.
Pimelinsäure 145.
Polyvalentes Schlangengiftserum 60.
Pyramidon 154.
Pyronin, biologische Beziehung zu den Arsenikalien 89.

Radiumbehandlung bei Mäusekrebs 116ff.
Radiumemanation, Einfluß auf Natriumurat 149.
— hemmt die Mononatriumuratausscheidung aus Serum 149.
Reflektorische Magensaftsekretion 165.
— Sekretionshemmung im Magen 165.
Rosanilinderivate 95.

Salicylsäure 74.
— Verhalten im Blute 75.
— Verteilung im Organismus 76.
Sajodin 78.
Säurevergiftung, Behandlung mit Alkalien 4ff.
Schlangengifte, Behandlung mit Serum 59ff.
Sebacinsäure 145.
Sensibilisierte Tuberkelbazillen 47ff.
Serumfestigkeit 108.
Serumkrankheit 64.
Serumtherapie bei chronischen Erkrankungen 64ff.
Spermin 171.
Spezifische Desinfektionsmittel 72.
Spirochaeta pallida 98.
Stauungshyperämie, Einfluß auf Infektionen 124.
Stomachale Therapie bei Mäusen 97.
Stopfende Wirkung von Opium und Morphin 167ff.
Subkonjunktivale Kochsalzeinspritzungen 123.
Subkutane Seruminjektionen 61ff.
Sublimat 72.
Sublimathemmung der Fermentwirkungen 75.

Tetanie nach Schilddrüsenexstirpation, Behandlung mit Jodothyrin 28.
— Behandlung mit Thyraden 28.
Tetanustoxinvergiftung, Bedingungen der Heilwirkungen des Antitoxins 56ff.
Tetrabrom-m-Kresol 74.
— -o-Kresol 74.
— -p-Kresol 74.
Tetrachlorphenol 74.
Tetrahalogenphenole 73.
Therapia sterilisans magna 106.
Thyreoglobulin 26ff.
Tophusbildung, Beförderung durch Alkalien 148.
— Hinderung durch Salzsäure 148.
Transplantation in das Knochenmark nach Kocher 33.
Transplantation in die Milz nach Payr 33ff.
— mit Gefäßnaht 34ff.
Tribrom-m-Xylenol 74.
Tribromphenol 73ff.
Trichlorphenol 73.
Triphenylmethanfarbstoffe, basische bei Trypanosomiasis 94ff.
Trypanblau 93.
Trypanosomen 79ff.
Trypanrot 90ff.
— Wirkungsweise des 93.
Tryparosan 95.
Tryparosanfestigkeit 97.
Tryparosanfütterung 96.
Tuberkelbazillen-Emulsion 42.
Tuberkulin 42ff.
Tuberkulin-Immunität 43.
Tuberkulinreaktion 43.
Tuberkulose-Antikörper 44ff.
— -Antikörpernachweis durch Komplementbindung 46.
— Immunotherapie bei 41ff.
— Serovaccin 48.

Überdruckverfahren 38.
Überempfindlichkeit 64ff.
Unterdruckverfahren 38.
Unterernährung, hemmt das Krebswachstum 117.
Uranascites, gehemmt durch Purinkörper 163.

Vagotomie, Lebensrettung nach doppelseitiger 165.
Valerylamidoantipyrin 155.
Verteilung von chemischen Substanzen im kranken Organismus 76.
— von Jod im Organismus 77.
— von chemischen Substanzen im Organismus 75ff.

Wärmeregulation, chemische 150.
— physikalische 150.
Wärmestich 151.
Wassermannsche Serodiagnostik 99.
Wismut 86.

Autorenregister.

Die beigedruckten Ziffern geben die Seitenzahlen an.

Apolant 116. 117.
Aron 18. 19. 21.
Aronsohn 151. 156.
Ascoli 65.
Auer 15. 38.

Babkin 164.
Bachem 155.
Baer 142—146.
Bang 132.
Baumann 25.
Bechhold 72—76. 149.
Behring 39. 44.
Bergell 163.
Bertarelli 98. 99.
Bertheim 80.
Besredka 64.
Biberfeld 154.
Bier 117. 123. 124. 128.
Billroth 30.
Blum 143—146.
Blumenthal 79.
Bondi 75. 76.
Bordet 46.
Brauer 38.
Browning 98.
Brown-Séquard 171.
Bruck 46.
Bum 125.
Busck 75.

Calmette 59. 60.
Carrel 34. 38.
Choostek 30.
Citron 156.
Cloetta 162.

Doenitz 53. 55. 56.

Ehrlich, P. 39. 53. 56. 71—75. 77—83. 86. 88—90. 95. 96. 98. 102. 105. 106. 108 bis 111. 113. 122.
Ehrlich 115.
Eiselsberg 29—31.
Ellermann 132.
Embden 141.

Fellmer 94.
Filehne 153.
Fischer 16.
Flexner 32.
Friedberger 84.
Frugoni 139. 140.

Gengou 46.
Glaeßner 139. 140.
Gley 28.
Gottlieb 28. 151—154. 157. 158.
Gudzent 148. 149.
Guthrie 34.

Händel 115.
Hamburger 77.
Hata 75. 102. 103. 106.
Heinz 162.
Heller 32. 136.
Heymans 8.
Hippel 33.
Hoepfner 34. 35.
Hoffmann 98.
Hofmeister 8. 78.
Hunt 8—11.

Jacoby 75. 76.
Januschke 12.
Jensen 109.
Jobling 32.

Klapp 124.
Koch 41. 42. 44. 45. 72.
Kocher 33.
Kraus 115.
Krause 60.
Kronecker 158.

Lang 7.
Langendorff 157. 158.
Langley 168.
Lanz 28.
Laveran 79. 108.
Lefmann 133.
Leischner 29.
Levaditi 84.
Levin 61—63.
Lewin 113.
Liefmann 141.
Loeb 76—78.
Löffler 79.
Loghem 147—149.
Loewy 156. 171.
Lüdke 156.
Lüthje 141.

Madsen 59. 61.
Magnus 13. 14. 167—169.
Magnus-Levy 26.
Manteufel 101.
Marks 88. 97.
Martina 136.
Marx 40.
Masoin 8.
Meltzer 15. 16. 38. 156.
Mering 135. 142.
Mesnil 79. 93.
Metschnikoff 98. 99.
Meyer, F. 47. 49. 53. 54. 56. 161. 162.

Meyer, H. 56. 57. 60. 78.
Michaud 76. 77.
Minkowski 135. 136. 141.
Moreschi 46. 117.
Morgenroth 49. 62. 131.
Müller, Franz 129.
Mulzer 99.

Neißer 99.
Neufeld 47.
Nicolle 93.
Nötzel 124.

Oswald 26. 77.
Overton 78.

Parodi 98. 99.
Pasteur 39—41.
Pawlow 164—166.
Payr 33. 136.
Pick, E. P. 23. 25—27. 139. 140.
Pineles 23. 25—27. 29.
Plesch 130,
Poehl 171.
Poulson 153.
Pregl 171.

Ransom 56. 57. 60. 61.
Ranzi 115.
Reicher 117. 131.
Richter 156. 163.
Rickmann 44—47.
Roehl 84. 89. 95—97. 102.
Rohde 160.
Rolly 156.
Rosenbach 162.
Rothberger 13.
Roux 98.
Rubner 150.
Rühs 79.
Ruppel 44—47.

Sachs 151.
Salkowski 4.
Sauerbruch 38.
Schäffer 125. 126. 128.
Schaudinn 98.
Schmiedeberg 4. 14.
Schmorl 18.
Schöne 32. 33.
Schulz 28.
Schütze 83.
Seligmann 158. 159.
Shiga 89. 90.
Spiro 5. 78.
Staal 148.
Steffenhagen 115.
Stich 34.

Tomaszewski 104.

Uhlenhuth 99. 101. 115.
Unger 34. 36.

Velden 17. 76—78.

Walther 4.
Wassermann 46. 99.
Weichardt 171.
Wendelstadt 94.
Werbitzki 71. 98.
Wessely 123.
Wohlgemuth 166.
Wright 44.

Yamanouchi 84.

Ziegler 149.
Zoth 171.
Zülzer 138. 139.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Im Oktober 1910 erscheinen:

Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen

(Syphilis, Rückfallfieber, Hühnerspirillose, Frambösie)

von

Paul Ehrlich und **S. Hata.**

Mit Beiträgen von

H. J. Nichols-New York, **J. Jversen**-St. Petersburg, **Bitter**- u. **Dreyer**-Kairo.

Mit 27 Textfiguren und 5 Tafeln. Preis M. 6,—; in Lwd. geb. M. 7,—.

Allergie.

Von

Prof. Dr. **C. Frhr. v. Pirquet,**

Direktor der Universitäts-Kinderklinik in Breslau.

Mit ca. 30 Textfiguren. Preis ca. M. 4,—.

Therapeutische Monatshefte. Herausgegeben von **W. Heubner**-Göttingen, **L. Langstein**-Berlin, **Erich Meyer**-Straßburg.

Die Zeitschrift bringt außer Originalien und kritischen Übersichten therapeutischen Inhalts in ihrem Referatenteile eine vollständige kritische Besprechung aller Publikationen auf dem Gesamtgebiet der Therapie. Jährlich M. 12,—.

Biochemische Zeitschrift. Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. Herausgegeben von **E. Buchner**-Breslau, **P. Ehrlich**-Frankfurt a. M., **F. Hofmeister**-Straßburg, **C. von Noorden**-Wien, **E. Salkowski**-Berlin, **N. Zuntz**-Berlin. Redigiert von **C. Neuberg**-Berlin. Preis des Bandes von 32—36 Bogen M. 12,—.

Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. Herausgegeben von **A. Alzheimer**-München, **R. Gaupp**-Tübingen, **M. Lewandowsky**-Berlin, **K. Wilmanns**-Heidelberg. Redigiert von **A. Alzheimer** und **M. Lewandowsky.** — A. Originalienteil. B. Referatenteil.

Die Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften, die zu Bänden von 40—50 Bogen vereinigt werden. Der Preis jedes Bandes beträgt M. 24,—.

Im Oktober 1910 beginnt zu erscheinen:

Zeitschrift für Kinderheilkunde. Herausgegeben von **H. Finkelstein**-Berlin, **L. Langstein**-Berlin, **M. Pfaundler**-München, **C. Frhr. v. Pirquet**-Breslau, **B. Salge**-Freiburg i. Br.

Die Zeitschrift, die Originalabhandlungen und kritische Übersichten bringt, erscheint in zwanglosen Heften, die zu Bänden von 32—40 Bogen vereinigt werden. Der Preis jedes Bandes beträgt M. 18,—.

Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper, insbesondere auf die Blutverteilung. Von Professor Dr. **E. Weber,** Oberassistent am Physiologischen Institut der Universität Berlin. Mit 120 Textfiguren. 1910.

Preis M. 14,—; in Leinwand gebunden M. 16,—.

Vorlesungen über Physiologie. Von Dr. **M. von Frey,** Professor der Physiologie und Vorstand des Physiologischen Instituts an der Universität Würzburg. Mit zahlreichen Textfiguren. 1904.

In Leinwand gebunden Preis M. 10,—.

Biochemie. Ein Lehrbuch für Mediziner, Zoologen und Botaniker. Von Dr. **F. Röhmann,** a. o. Professor an der Universität und Vorsteher der Chemischen Abteilung des Physiologischen Instituts zu Breslau. Mit 43 Textfiguren und einer Tafel. 1908.

In Leinwand gebunden Preis M. 20,—.

Biologie des Menschen. Aus den wissenschaftlichen Ergebnissen der Medizin für weitere Kreise dargestellt. Bearbeitet von Dr. **Leo Heß,** Prof. Dr. **Heinrich Joseph,** Dr. **Albert Müller,** Dr. **Karl Rudinger,** Dr. **Paul Saxl,** Dr. **Max Schacherl.** Herausgegeben von Dr. **Paul Saxl** und Dr. **Karl Rudinger.** Mit 62 Textfiguren. 1910.

Preis M. 8,—; in Leinwand gebunden Preis M. 9,40.

Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies (Künstliche Parthenogenese). Von **Jacques Loeb,** Professor der Physiologie an der University of California in Berkeley. Mit 56 Textfiguren. 1909.

Preis M. 9,—; in Leinwand gebunden M. 10,—.

Über das Wesen der formativen Reizung. Von **Jacques Loeb,** Professor der Physiologie an der University of California in Berkeley. Vortrag, gehalten auf dem XVI. Internationalen Medizinischen Kongreß in Budapest. 1909. Preis M. 1,—.

Umwelt und Innenwelt der Tiere. Von **J. von Uexküll,** Dr. med. h. c. 1909. Preis M. 7,—; in Leinwand gebunden M. 8,—.

Die Variabilität niederer Organismen. Eine deszendenztheoretische Studie. Von **Hans Pringsheim.** 1910.

Preis M. 7,—; in Leinwand gebunden M. 8,—.

[redacted]rapie. Instrumentarium, Technik, Behandlung von Krebsen, [redacted]n, Naevi, Lupus, Pruritus, Neurodermitiden, Ekzemen, Verwendung in der Gynäkologie. Von Dr. **Louis Wickham** und Dr. **Degrais** in Paris. Von der Académie de Médecine de Paris preisgekrönte Arbeit. Vorwort von Prof. **Alfred Fournier.** Autorisierte deutsche Ausgabe von Dr. **Max Winkler** in Luzern, mit einer Einführung von Prof. Dr. **J. Jadassohn** in Bern. Mit 72 Textfiguren und 20 mehrfarbigen Tafeln. 1910. Preis M. 15,—; in Halbleder gebunden M. 17,40.

Die Röntgentherapie in der Dermatologie. Von Dr. **Frank Schultz,** Privatdozent, Oberarzt der Abteilung für Lichtbehandlung an der Königl. Universitätspoliklinik für Hautkrankheiten zu Berlin. Mit 130 Textfiguren. 1910. Preis M. 6,—; in Leinwand gebunden M. 7,—.

Die Praxis der Hydrotherapie und verwandter Heilmethoden. Ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende. Von Dr. **A. Laqueur,** Leitender Arzt der Hydrotherapeut. Anstalt am Rudolf-Virchow-Krankenhaus zu Berlin. Mit 57 Textfiguren. 1910.

Preis M. 8,—; in Leinwand gebunden M. 9,—.

Lehrbuch der Herzkrankheiten. Von **James Mackenzie,** M. D., M. R. C. P. Autorisierte Übersetzung der zweiten englischen Auflage. Von Dr. **F. Grote** in Caux. Mit einem Vorwort von **Wilhelm His.** Mit 280 Textfiguren. 1910.

Preis M. 15,—; in Leinwand gebunden M. 17,—.

Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Unter Mitarbeit hervorragender Fachgenossen herausgegeben von Dr. **Hans Curschmann,** Dirigierendem Arzt der Inneren Abteilung des St. Rochus-Hospitals in Mainz. Mit 289 in den Text gedruckten Abbildungen. 1909.

In Leinwand gebunden Preis M. 24,—.

Klinik und Atlas der chronischen Krankheiten des Zentralnervensystems. Von Professor Dr. **August Knoblauch,** Direktor des Städt. Siechenhauses zu Frankfurt a. M. Mit 350 zum Teil mehrfarbigen Textfiguren. 1909. In Leinwand gebunden Preis M. 28,—.

Taschenbuch zur Untersuchung nervöser und psychischer Krankheiten und krankheitsverdächtiger Zustände. Eine Anleitung für Mediziner und Juristen, insbesondere für beamtete Ärzte. Von Dr. **W. Cimbal,** Nervenarzt und Leitender Arzt der Psychiatrischen Abteilung des Städt. Krankenhauses zu Altona. 1909.

In Leinwand gebunden Preis M. 3,60.

Die Krankheiten der oberen Luftwege. Aus der Prer, insbe- Praxis. Von Professor Dr. **Moritz Schmidt.** Vierte umgea. Weber. Auflage von Professor Dr. **Edmund Meyer** in Berlin. Mit 180 Textfiguren, 1 Heliogravüre und 5 Tafeln in Farbendruck. 1909.

In Leinwand gebunden Preis M. 22,—.

Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. Für Studierende und Ärzte bearbeitet von Professor Dr. **Hermann Lenhartz,** Direktor des Eppendorfer Krankenhauses in Hamburg. Sechste, wesentlich umgearbeitete Auflage. Mit 92 Textfiguren, 4 Tafeln in Farbendruck und dem Bilde des Verfassers. 1910.

In Leinwand gebunden Preis M. 9.—.

Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. Herausgegeben von **F. Kraus**-Berlin, **O. Minkowski**-Breslau, **Fr. Müller**-München, **H. Sahli**-Bern, **A. Czerny**-Straßburg, **O. Heubner**-Berlin. — Redigiert von **Th. Brugsch**-Berlin, **L. Langstein**-Berlin, **Erich Meyer**-Straßburg, **A. Schittenhelm**-Erlangen.

Von 1908—1910 sind erschienen Band I bis V.

Der VI. Band erscheint im Oktober 1910.

Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie. Herausgegeben von Prof. Dr. **E. Payr**-Königsberg und Prof. Dr. **H. Küttner**-Breslau. Erster Band. Mit 148 zum Teil farbigen Textabbildungen und 4 Tafeln. 1910. Preis M. 20,—; in Halbleder gebunden M. 22,50.

Im Oktober 1910 erscheinen:

Einführung in die moderne Kinderheilkunde. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Von Dr. **B. Salge,** Professor der Kinderheilkunde in Freiburg i. B. Zweite, vermehrte Auflage. Mit 15 Textfiguren. In Leinwand gebunden Preis M. 9,—.

Praktische Kinderheilkunde in 36 Vorlesungen für Studierende und Ärzte. Von Professor Dr. **Max Kassowitz** in Wien. Mit 44 Abbildungen im Text und auf einer farbigen Tafel.

Preis M. 18,—; in Leinwand gebunden M. 20,—.